

**TEAM als neues Hochdosismotherapieprotokoll vor autologer  
Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidierten oder  
therapierefraktären Lymphomerkrankungen**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Frank Pester  
geboren am 12.11.1973 in Issum**

## **GUTACHTER**

1. Herr PD Dr. med. Herbert Sayer, Jena
2. Herr Prof. Dr. med. James Friderich Beck, Jena
3. Herr Prof. Dr. med. Jochen Casper, Oldenburg

**Tag der öffentlichen Verteidigung:**

## **VERÖFFENTLICHUNGEN**

Teile und Vorarbeiten dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Poster:

34<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Florenz 2008.

(P847) TEAM (Thiotepa, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) is an effective high-dose chemotherapy consolidation regimen with autologous stem cell transplantation for patients with relapsed lymphoma in complete remission.

Pester, P. Klink, A. Scholl, S. Schilling, K. Muegge, L. Höffken, K. Sayer, H. (Friedrich-Schiller University, Jena, DE).

## **WIDMUNG**

Für meine Eltern, die mich in Allem unterstützt und Ihren Glauben an die Entstehung dieser Arbeit höchstens ganz kurzfristig einmal verloren haben....

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Chemotherapieprotokolle werden im Text durch die Aufführung der beteiligten und den Kurznamen bildenden Medikamente beschrieben oder in einer separaten Tabelle aufgeführt.

Ara-C	Cytarabin
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BIAS	engl. Ausdruck für einen statistischen Fehler
BCNU	Bis(2-Chloroethyl)- <i>N</i> -Nitrose-Urea, Carmustin
CD <sub>34</sub>	Stammzellen markierendes Merkmal der Zelloberfläche
CFU-GM	colony-forming unit mit myelo- oder monozytoblastärer Differenzierung
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CR	complete remission, komplette Remission
CT	Computertomographie
CTC	common toxicity criteria
DD	Differentialdiagnose
DMSO	Dimethylsulfoxid
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GMP	good manufacturing practice – EU Richtlinie
Gpt	Gigapartikel
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
GvHD	graft-versus-host disease
Gy	Gray (Energiedosis ionisierender Strahlen)
HIV	human immunodeficiency virus
HD	Hodgkin`s disease
HDCT	Hochdosischemotherapie
IPI	international prognostic index
i.v.	intravenös
I.E.	internationale Einheiten
k.A.	Keine Angaben

kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KP	Kardio-pulmonal
LDH	Laktatdehydrogenase
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
Max.	Maximum
MD	Median
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	overall survival, Gesamtüberleben
p.o.	per os
PD	progressive disease, Krankheitsfortschreiten
PFS	progression-free survival, progressionsfreies Überleben
PR	partiell remission, partielle Remission
RF-ES	Einzelsumme aus einem Risikofaktorbereich (Tabelle 12)
RW	Risikowert zur Berechnung und als Ergebnis eines Risikoscores (Tabelle 12)
s.c.	subcutan
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TBI	total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung
TK	Thrombozytenkonzentrate
USA	United States of America
VOD	veno-occlusive disease
VT	Vorthherapie
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Verteilung RF-ES(KP) auf die beiden Therapiegruppen (<math>p=0,084</math>).</i>	35
<i>Abbildung 2: Verteilung RF-ES(VT) auf die beiden Therapiegruppen (<math>p=0,006^*</math>).</i>	35
<i>Abbildung 3: Verteilung (RF-ES) auf die beiden Therapiegruppen (<math>p=0,001^*</math>).</i>	36
<i>Abbildung 4: Verteilung der Werte des Risikoscores RW [0, 1, 2] auf die Therapiegruppen (<math>p=0,008^*</math>).</i>	36
<i>Abbildung 5: Kaplan-Meier, progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives.</i>	49
<i>Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben bezogen auf die Grundgesamtheit (<math>p=0,21</math>).</i>	50
<i>Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben bezogen auf alle NHL-Patienten (<math>p=0,565</math>).</i>	51
<i>Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben bezogen auf alle Hodgkin-Lymphom Patienten (<math>p=0,052</math>).</i>	51
<i>Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben aller Patienten mit mittlerem Risiko (Cluster 3) (<math>p=0,466</math>).</i>	53
<i>Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten.</i>	54
<i>Abbildung 11: Gesamtüberleben in den Therapiegruppen bezogen auf die Grundgesamtheit (<math>p=0,021^*</math>).</i>	56
<i>Abbildung 12: Gesamtüberleben in den Therapiegruppen bezogen auf alle NHL-Patienten (<math>p=0,081</math>).</i>	56
<i>Abbildung 13: Gesamtüberleben der Therapiegruppen bezogen auf alle HD-Patienten (<math>p=0,064</math>).</i>	57
<i>Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit mittlerem Risikoprofil (<math>p=0,3</math>).</i>	58

## TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Subtypen des Hodgkin-Lymphoms.</i>	7
<i>Tabelle 2: Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach WHO (unvollständig).</i>	7
<i>Tabelle 3: Standardtherapie und Überlebensraten für das Hodgkin-Lymphom.</i>	10
<i>Tabelle 4: Das ABVD-Protokoll.</i>	10
<i>Tabelle 5: Das dosiseskalierte BEACOPP-Protokoll.</i>	10
<i>Tabelle 6: Das (R)-CHO(E)P-21(14)-Protokoll.</i>	12
<i>Tabelle 7: Das DHAP-Protokoll.</i>	16
<i>Tabelle 8: Das DEXA-BEAM-Protokoll.</i>	16
<i>Tabelle 9: Das BEAM-Protokoll.</i>	18
<i>Tabelle 10: Hochdosischemotherapieprotokoll "BEAM" in Jena.</i>	23
<i>Tabelle 11: Hochdosischemotherapieprotokoll „TEAM“ in Jena.</i>	23
<i>Tabelle 12: Verteilung und Berechnungsgrundlagen der Risikofaktoren.</i>	26
<i>Tabelle 13: Nachbeobachtungszeit, Geschlechter- und Altersverteilung auf die Therapiegruppen.</i>	29
<i>Tabelle 14: Verteilung der Lymphomentitäten (<math>p = 0,63</math>) und ihrer Untergruppen (<math>p = 0,82</math>).</i>	30
<i>Tabelle 15: Verteilung des initialen Krankheitsstadiums nach Ann-Arbor (<math>p = 0,131</math>).</i>	30
<i>Tabelle 16: Verteilung des Allgemeinzustandes nach WHO (<math>p = 0,56</math>).</i>	31
<i>Tabelle 17: Verteilung der Remissionsgrade vor der Hochdosischemotherapie (<math>p = 0,31</math>).</i>	32
<i>Tabelle 18: Anhalten der ersten Remission [Monate] (<math>p = 0,226</math>).</i>	32
<i>Tabelle 19: Häufigkeiten der Remissionsdauer vor Rezidiv und Hochdosischemotherapie.</i>	33
<i>Tabelle 20: Verteilung und Errechnung der Risikofaktoren und Risikowerte.</i>	34
<i>Tabelle 21: Risikoscores und Remissionsgrade bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom.</i>	38
<i>Tabelle 22: Risikoscores und Remissionsgrad bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom.</i>	38
<i>Tabelle 23: Anzahl CD<sub>34</sub>-positiver Zellen zur autologen Stammzelltransplantation (<math>p = 0,137</math>).</i>	39
<i>Tabelle 24: Hämatopoetische Rekonstitution, Leukozyten (MW=Mittelwert, KI=Konfidenzintervall).</i>	40
<i>Tabelle 25: Hämatopoetische Rekonstitution, Thrombozyten (MW=Mittelwert, KI=Konfidenzintervall).</i>	40
<i>Tabelle 26: Vergleich der Transfusionshäufigkeit.</i>	41
<i>Tabelle 27: Verteilung der Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien Seite 2v2.</i>	45
<i>Tabelle 28: Remissionsgrade vor und nach der Hochdosischemotherapie.</i>	46
<i>Tabelle 29: Induzierte Remissionen bei Patienten mit fehlender initialer Komplettremission.</i>	47
<i>Tabelle 30: Erneuter Krankheitsprogress bezogen auf den Remissionsgrad vor HDCT und Lymphomentität.</i>	49
<i>Tabelle 31: univariate COX-Regression. Endpunkt = progressionsfreies Überleben.</i>	63
<i>Tabelle 32: univariate COX-Regression. Endpunkt = Gesamtüberleben.</i>	63
<i>Tabelle 33: Multivariate, vorwärts gerichtete COX-Regression für Patienten mit initialer CR. Endpunkt = Gesamtüberleben.</i>	64
<i>Tabelle 34: Multivariate, rückwärts gerichtete COX-Regression. Endpunkt = Gesamtüberleben.</i>	64
<i>Tabelle 35: Kumulative Dosen der Zytostatika in auf Thiotepea basierten HDCT-Protokollen.</i>	66
<i>Tabelle 36: Mittelwerte der Daten bezüglich der hämatopoetische Rekonstitution im Studienvergleich.</i>	71
<i>Tabelle 37: Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien im Studienvergleich.</i>	73
<i>Tabelle 38: Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben im internationalen Studienvergleich.</i>	78



## INHALTSVERZEICHNIS

Gutachter .....	I
Veröffentlichungen .....	II
Widmung .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
1. Zusammenfassung .....	1
2. Einleitung .....	3
2.1. Maligne Lymphome .....	3
2.1.1. Erstbeschreibung und historische Klassifikationsentwicklung .....	3
2.1.2. Strahlen- und Chemotherapeutische Entwicklung .....	5
2.1.3. Epidemiologie, Ätiologie und aktuelle Klassifikation .....	5
2.1.4. Prognose und Richtlinien in der Primärtherapie .....	9
2.2. Die Hochdosischemotherapie .....	12
2.2.1. Historischer Überblick .....	13
2.2.2. Hochdosischemotherapie bei Lymphomen .....	14
2.3. Das BEAM-Protokoll .....	17
2.4. Thiotepa .....	19
3. Zielsetzung .....	20
4. Material und Methoden .....	21
4.1. Management der Konditionierungstherapie und autologen Stammzelltransplantation .....	21
4.1.1. Stammzellgewinnung und stationäres Patientenmanagement .....	21
4.1.2. Myeloablative Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation .....	23
4.2. Datenerhebung .....	24
4.3. Erstellung eines differenzierenden Risikoprofils .....	25
4.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung .....	26
5. Ergebnisse .....	28
5.1. Patientenkollektiv .....	28
5.1.1. Gruppengröße und Nachbeobachtungszeit .....	28

5.1.2. Geschlecht .....	28
5.1.3. Alter .....	28
5.1.4. Krankheitsentitäten .....	29
5.1.5. Stadium (nach Ann-Arbor) bei Erstdiagnose .....	30
5.1.6. Allgemeinzustand vor Einleitung der Hochdosischemotherapie .....	31
5.1.7. Vorthapien und Remissionsgrad .....	31
5.1.8. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren .....	33
5.1.9. Verteilung der Risikoscores und des initialen Remissionsstatus auf Patienten mit einem Morbus Hodgkin und einem Non-Hodgkin-Lymphom .....	37
5.1.10. Zusammenfassung Patientenkollektiv .....	39
5.2. Transplantationsdaten und Toxizitäten .....	39
5.2.1. Transplantation von Knochenmark und peripher gewonnenen Stammzellen ..	39
5.2.2. CD <sub>34</sub> -Gehalt der Transplantate .....	39
5.2.3. Leukopenie .....	40
5.2.4. Zeit bis zur thrombozytären Regeneration .....	40
5.2.5. Transfusionshäufigkeit .....	41
5.2.6. Akuttoxizitäten während der myeloablativen Hochdosischemotherapie .....	41
5.2.7. Organtoxizitäten nach myeloablativer Hochdosischemotherapie .....	42
5.2.8. Zusammenfassung der Transplantationsdaten .....	43
5.3. Verlauf nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ..	46
5.3.1. Remissionsstatus nach autologer Stammzelltransplantation .....	46
5.3.2. Therapieassoziierte Mortalität .....	47
5.3.3. Progressionsfreies Überleben .....	48
5.3.4. Mortalität .....	53
5.3.5. Auftreten pathologischer Lungengerüstveränderungen im Verlauf .....	58
5.3.6. Sekundärmalignome .....	61
5.3.7. Zusammenfassung Verlauf nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation .....	61
5.4. Regressionsanalyse .....	62
6. Diskussion .....	65
6.1. Thiotepa als Medikament für die Hochdosischemotherapie .....	65
6.2. Das Patientenkollektiv .....	67
6.3. Transplantationsverlauf .....	70
6.4. Therapieergebnisse .....	74
6.5. Risikoprofil und Prognosefaktoren .....	79

7. Schlußfolgerung .....	82
Beantwortung der gestellten Zielsetzungen .....	82
8. Literaturverzeichnis .....	85
9. Anhang.....	105
9.1. Lebenslauf.....	105
9.2. Ehrenwörtliche Erklärung.....	106
9.3. Danksagung.....	107

## 1. ZUSAMMENFASSUNG

Für Patienten mit einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom oder einem Hodgkin-Lymphom im ersten Rezidiv beziehungsweise bei unzureichendem Ansprechen der Primärtherapie stellt die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation seit den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts ein Standardtherapieverfahren dar und konnte die 5-Jahres-Überlebensrate im ersten Rezidiv von knapp 20 % auf 50 % steigern. Hauptsächlich für die Hochdosischemotherapie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, aber auch für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen hat sich das BEAM-Protokoll (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) weltweit als am häufigsten genutzter Standard durchgesetzt. Eine sichere Überlegenheit des BEAM-Protokolls gegenüber alternativen Protokollen konnte allerdings bisher noch nicht belegt werden.

Insbesondere im Hinblick auf die pulmonalen Spätkomplikationen einer auf BCNU basierenden Chemotherapie wurde in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Klinik für Innere Medizin II an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena ein alternatives Hochdosischemotherapieprotokoll unter Austausch von BCNU mit Thiotepa etabliert. Als Einzelfallentscheidung für jeden Patienten wurde bei Vorliegen klinischer und anamnestischer Risiken, insbesondere im Hinblick auf pulmonale Komplikationen, das TEAM-Protokoll (Thiotepa, Etoposid, Ara-C, Melphalan) in die therapeutische Planung mit eingeschlossen.

Im Zeitraum von Juni 1998 bis Juli 2007 wurden insgesamt 58 Patienten mit einer fortgeschrittenen malignen Lymphomerkrankung einer Hochdosischemotherapie nach dem BEAM- (31 Patienten) oder TEAM-Protokoll (27 Patienten) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zugeführt. Aufgrund des nicht randomisierten, retrospektiven Charakters dieser Studie stellten sich die beiden Behandlungsgruppen bezüglich der Verteilung einzelner Risikomerkmale statistisch signifikant differierend voneinander dar. Unter dem Gedanken einer Reduzierung der therapieassoziierten Toxizität durch den Einsatz des TEAM-Protokolls zeigten die in dieser Gruppe behandelten Patienten bezüglich des bisherigen Therapieansprechens, der Anzahl an Vortherapien und dem Vorhandensein pulmonaler Einschränkungen ein deutlich höheres Risikoprofil als Patienten der BEAM-Gruppe. Ein spezifisch für das hier betrachtete Patientenkollektiv erarbeitetes, semiquantitatives Abbildungsverfahren des jeweiligen

Risikoprofils war in der Lage diese Unterschiede zu veranschaulichen und in die weitere Auswertung und Interpretation mit einfließen zu lassen.

Neben einer erhöhten Rate an klinisch signifikanten Akuttoxizitäten unter der Infusion des BCNU lagen die Organtoxizitäten in beiden Therapiegruppen in einem vergleichbaren Rahmen. In der TEAM-Gruppe erschienen sekundäre Lungenfibrosen oder andere pulmonale Spätkomplikationen seltener aufzutreten. Die Phase der Leukopenie hielt in der TEAM-Gruppe signifikant um einen Tag länger an als in der BEAM-Gruppe.

Die Therapieergebnisse bezogen auf das Gesamtkollektiv mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 – 79 % (TEAM versus BEAM) zusammen mit einer niedrigen therapieassoziierten Mortalität von 1,7 % und einer hohen Remissionsinduktionsrate von 79 % (Komplettremissionen plus partielle Remissionen) bei Patienten ohne Vorliegen einer initialen Komplettremission vor Einleitung der Hochdosischemotherapie zeigten sich auch im internationalen Vergleich als sehr zufriedenstellend. Diskriminiert auf die beiden Therapiegruppen fiel bezüglich des Gesamtüberlebens jedoch eine signifikante Unterlegenheit des TEAM-Protokolls auf. Diese Unterlegenheit spiegelte sich zusätzlich mit deutlicher Tendenz auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben wieder.

Als Ursachen hierfür können zum einen die erhöhte Kumulation von Risikofaktoren als auch die schlechten Therapieergebnisse in der Behandlung von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom innerhalb der TEAM-Gruppe diskutiert werden. Isoliert für Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom und einem mittleren Risikoprofil erschienen die beiden Therapieprotokolle gleichwertig.

Somit kann das TEAM-Protokoll als gleichwertige Alternative zum BEAM-Protokoll in der Hochdosischemotherapie vor autologer Stammzelltransplantation therapierefraktärer und rezidivierter Lymphome nicht sicher etabliert werden. Insbesondere in der Anwendung bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom und Patienten mit einer fehlenden Komplettremission vor Einleitung der Hochdosischemotherapie zeigte sich das TEAM-Protokoll deutlich unterlegen. Ob unter Umständen eine Dosisintensivierung von Thiotepa dieses Ungleichgewicht aufheben kann, müssen nachfolgende Studien zeigen.

## **2. EINLEITUNG**

### **2.1. Maligne Lymphome**

Unter dem Begriff der malignen Lymphome wird eine heterogene Gruppe von Neoplasien zusammengefasst, die alle auf eine unkontrollierte, klonale Vermehrung lymphozytärer Zellen zurückgeführt werden und sich sowohl innerhalb als auch außerhalb lymphatischen Gewebes ausbreiten können. Bereits ab der Mitte des letzten Jahrhunderts wurde im Gegensatz zu einem Großteil anderer maligner Erkrankungen die potentielle Heilbarkeit bestimmter Lymphomerkrankungen, selbst in fortgeschrittenen initialen Stadien, erkannt. Zum heutigen Zeitpunkt werden insbesondere die aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome und die Hodgkin-Lymphome selbst im Rezidiv als Krankheiten angesehen, denen ein kuratives Konzept zu Grunde liegt. In der Therapie anderer maligner Lymphome wie zum Beispiel der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und dem multiplen Myelom sind mittlerweile Überlebenszeiten von fünf bis zehn Jahren keine Seltenheit mehr.

In Kenntnis der zunehmend längeren Überlebenszeiten und hohen Heilungsraten tritt die therapieassoziierte Toxizität, insbesondere mit ihren Spätkomplikationen, in einen besonderen Blickpunkt und fordert die klinische Forschung durchgehend dazu auf die aktuell gültigen Konzepte immer wieder neu in Frage zu stellen und zu optimieren.

#### **2.1.1. Erstbeschreibung und historische Klassifikationsentwicklung**

Die erste Beschreibung einer bösartig verlaufenden Lymphomerkrankung erfolgte 1832 durch Thomas Hodgkin (Hodgkin 1832), der dieser Erkrankung für den weiteren Verlauf der Medizingeschichte seinen Namen gab. Durch Virchow und Kunderat setzte sich bis in das 20. Jahrhundert hinein der Begriff des Lymphosarkoms zur Beschreibung lokal proliferativer Tumoren „weißer Zellen“ in Abgrenzung zu den bereits bekannten Leukämien durch (Kunderat 1893, Virchow 1845, Virchow 1865). Ab 1925 wuchs mit der erstmaligen Beschreibung des follikulären Lymphoms (Brill et al. 1925) und dessen malignem, proliferativem Charakters (Symmers 1927) die Erkenntnis, dass sich unter dem damals noch gebräuchlichen Begriff der Lymphosarkome keine homogene Krankheitsentität verbirgt, sondern unterschiedliche in ihrem Verlauf, der Prognose und ihrer Aggressivität differierende Erkrankungen. Die unterschiedlich stark ausgeprägte Aggressivität wurde eindrucksvoll durch die Erstbeschreibung des endemischen Burkitt-Lymphoms (Burkitt 1958) untermauert.

Erst zu Beginn der 70iger Jahre des 20. Jahrhunderts gelang es durch die Detektion der oberflächlichen Immunglobulinexpression B-Lymphozyten von T-Lymphozyten, die mit Schafserthrozyten Rosetten bildeten, zu unterscheiden. 1975 konnten dann durch den Einsatz spezifischer monoklonaler Antikörper (Kohler und Milstein 1975) auch lymphozytäre Subpopulationen weiter definiert und beschrieben werden. 1981 wurde auf molekularer Ebene, mit dem Nachweis klonaler Rearrangements der für die schweren Ketten kodierenden Gene, in B-Zell-Lymphomen die Klonalität der malignen Lymphzellproliferation nachgewiesen (Korsmeyer et al. 1981). 1985 gelang dies analog durch Nachweis von Rearrangements im Bereich der T-Zell-Rezeptor-Gene auch für T-Zell-Neoplasien (Aisenberg et al. 1985). Bereits um die vorletzte Jahrhundertwende beschrieben die Pathologen Carl Sternberg und Dorothy Reed die für das Hodgkin-Lymphom pathognomonischen Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen. Somit konnte das Hodgkin-Lymphom, welches über Jahrzehnte auch als Morbus Hodgkin (HD) oder Lymphogranulomatose bezeichnet wurde, von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unterschieden werden.

Durch die nun zunehmend immer detaillierter werdenden Differenzierungs- und Diagnostikmöglichkeiten wurden nach alleinig zytomorphologischen Beschreibungskriterien in den 50iger und 60iger Jahren des 20. Jahrhunderts Klassifikationen der Non-Hodgkin-Lymphome eingeführt. Nach der ersten spezifischeren Klassifikation durch Lukes und Collins (Lukes und Collins 1974) folgten die Einteilungen nach der Kiel-Klassifikation (Lennert et al. 1978) und der sogenannten WHO-Working Formulation (NCI\_Non-Hodgkin's\_Classification 1985) unter Einbeziehung zytomorphologischer und immunzytologischer Charakteristika. Durch den parallelen Gebrauch der untereinander zum Teil differierenden Klassifikationen herrschte jedoch noch längere Zeit eine uneinheitliche Benennung der einzelnen Krankheitsentitäten. Auch die REAL-Klassifikation (Harris et al. 1994), eine Weiterentwicklung der Kiel-Klassifikation, konnte daran nichts ändern. Erst mit dem Ende des letzten Jahrtausends wurde durch die Einführung der WHO-Klassifikation (Harris et al. 1999) ein weltweit anerkannter, einheitlicher Sprachgebrauch in der Benennung der einzelnen Lymphomentitäten erreicht. Die Hodgkin-Lymphome wurden ab Einführung der REAL-Klassifikation analog ihrer seit 1966 gültigen zytomorphologischen Einteilung (Lukes et al. 1966) zusammen mit den Non-Hodgkin-Lymphomen klassifiziert.

### **2.1.2. Strahlen- und Chemotherapeutische Entwicklung**

Bereits 1902 konnten erste therapeutische Erfolge durch den lokalen Einsatz von Röntgenstrahlen, nur sechs Jahre nach deren Entdeckung und Erstbeschreibung (Roentgen 1895), berichtet werden (Pusey 1939). Gilbert (Gilbert 1939) systematisierte den Einsatz der Strahlentherapie zur Behandlung bösartiger Erkrankungen in den 30iger Jahren des 20. Jahrhunderts, so dass in den Jahren des zweiten Weltkrieges erste nachvollziehbare Langzeitremissionen erreicht und beschrieben werden konnten.

Während des zweiten Weltkrieges wurde aus einem der ethischen Tiefpunkte der wissenschaftlich-chemischen Entwicklung, dem Senfgas, erstmals Nitrogen-Mustard hergestellt. 1946 beschrieb Goodman (Goodman et al. 1946) erstmals die zytostatische Wirkung dieser Verbindung. Erste Langzeitremissionen für das Hodgkin-Lymphom wurden in den 60iger Jahren des 20. Jahrhunderts, zunächst mit dem Einsatz von Vinblastin und Chlorambucil (Lacher und Durant 1965), erreicht. Durch die Erkenntnis der höheren Remissionsraten und der besseren Remissionsqualität durch weitere Therapieintensivierung in der Behandlung maligner Lymphomerkrankungen kam 1970 mit dem MOPP (Methlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon) - Protokoll (Devita et al. 1970) die erste Polychemotherapie zum Einsatz. Erste anhaltende Remissionen und somit die Erkenntnis einer potentiellen Heilbarkeit von Lymphomerkrankungen durch eine alleinige Polychemotherapie konnten 1975 durch den Einsatz des COPP (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon) - Protokolls bei diffus großzelligen Lymphomen beschrieben werden (DeVita et al. 1975). Durch die Kombination bewährter wirksamer Substanzen mit einem Anthrazyklin konnte 1976 erstmals das heute noch gebräuchliche und als Basistherapie dienende CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednisolon) - Protokoll beschrieben werden (McKelvey et al. 1976) und stellte insbesondere für die Gruppe der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome für 25 Jahre den Therapiestandard dar.

### **2.1.3. Epidemiologie, Ätiologie und aktuelle Klassifikation**

Die hier wiedergegebenen Einteilungen der Lymphomentitäten richten sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation (IARC 2008) und haben bei vorhandenem Augenmerk auf die in dieser Studie vertretenen Entitäten keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

#### **A) Hodgkin-Lymphom**

Das Hodgkin-Lymphom ist mit einem Anteil von 0,5 % bezogen auf alle Tumorerkrankungen relativ selten und zeigt mit zwei bis drei Neuerkrankungen auf



100.000 Personen pro Jahr über die letzten Jahrzehnte eine stabile Inzidenzrate. Das mittlere Alter bei Ausbruch der Erkrankung liegt bei 41 Jahren (Krebsregister 2004).

Die demographische Altersverteilung zeigt in Industrienationen im dritten Lebensjahrzehnt einen ersten, größeren Gipfel und einen zweiten, kleineren im siebten Lebensjahrzehnt und wird als Typ III klassifiziert. In dieser rein deskriptiven Typenklassifikation differiert Typ III von einem Typ I mit einem ersten Neuerkrankungsgipfel in früher Kindheit, einem geringeren Inzidenzanstieg im jungen Erwachsenenalter und einem weiteren Inzidenzanstieg im fortgeschrittenem Alter, der insbesondere in Entwicklungsländern zu beobachten ist. Das Auftreten eines intermediären Typ II wird für ländliche Gebiete berichtet (Gutensohn und Cole 1980). Epidemiologisch wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Kinder mit niedrigem sozioökonomischen Status in Entwicklungsländern und für junge Erwachsene mit hohem sozioökonomischen Status in Industrienationen beobachtet (Gutensohn und Cole 1981).

Molekularbiologisch konnten zu nahezu 100 % die pathognomonischen Reed-Sternberg-Zellen als klonale Keimzentrums-B-Zell-Neoplasien mit einer hohen Rate an somatischen Mutationen in den umgelagerten Immunglobulingenen identifiziert werden (Kanzler et al. 1996, Kuppers und Rajewsky 1998, Kuppers et al. 1993).

Nach der Ausheilung einer Mononukleose ist das Risiko an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken um das Zwei- bis Dreifache erhöht (Gutensohn und Cole 1981). Ein weiterer Anstieg des Erkrankungsrisikos konnte bei einem serologischen Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) nachgewiesen werden (Mueller et al. 1989). Auch der direkte Nachweis von Bestandteilen des Epstein-Barr-Virus in Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen gelang in industrialisierten Ländern zu 50 % (Wu et al. 1990) und in Entwicklungsländern in 96 % der untersuchten Fälle (Chang et al. 1993), so dass ein ätiologischer Zusammenhang zwischen einer EBV Infektion und dem Hodgkin-Lymphom vermutet wird. Eine abschließende Klärung dieser Beobachtung konnte bis dato nicht erbracht werden.

Hodgkin-Lymphome werden seit 1966 (Lukes et al. 1966) anhand histologischer Charakteristika beschrieben und eingeteilt (Tabelle 1).

Subtyp	Häufigkeit
<b>Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom</b>	Ca. 3-5 %
<b>Klassischer Morbus Hodgkin</b>	
- Mischtyp	Ca. 27 %
- Lymphozytenreicher Typ	Ca. 3-5 %
- Lymphozytenarmer Typ	Ca. 0,8-1 %
- Nodulär-sklerosierender Typ	Ca. 60-65 %

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Subtypen des Hodgkin-Lymphoms.**

## **B) Non-Hodgkin-Lymphom**

Die Non-Hodgkin-Lymphome umschreiben eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, deren gemeinsame Grundlage eine klonal-maligne Proliferation einer lymphozytären Zelle bildet und die keinem Hodgkin-Lymphom entsprechen. Mit der aktuellen WHO-Klassifikation (IARC 2008) werden international einheitlich die unterschiedlichen Entitäten der Non-Hodgkin-Lymphome neben den Hodgkin-Lymphomen auf der Basis ihrer immunphänotypischen und genotypischen Eigenschaften eingeteilt und benannt (Tabelle 2).

<b>Indolente Lymphome</b>	B-CLL
	Multiples Myelom
	MALT-Lymphom
	Follikuläres-NHL (Grad 1 und 2)
<b>Aggressive Lymphome</b>	Diffus großzelliges B-Zell-NHL
	Mantelzelllymphom
	Burkitt-Lymphom
	Follikuläres-NHL (Grad 3)
	Primär diffus großzelliges B-Zell-NHL des ZNS
	Primär mediastinales B-Zell-NHL
	Angioimmunoblastisches T-Zell-NHL
	Großzelliges anaplastisches T-Zell-NHL

**Tabelle 2: Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach WHO (unvollständig).**

Die historische Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome in indolente und hochmaligne Lymphome konnte in diesem Sinne nicht mehr aufrecht erhalten werden, wurde aber auch nicht vollständig aus der Klassifikation entfernt, da auch weiterhin die Aggressivität eines Lymphoms therapie- und prognoseentscheidende Auswirkungen hat. In diesem Sinne ist insbesondere auf die klassisch als „indolent“ eingestuften Entitäten des Mantelzelllymphoms und des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms hinzuweisen, die nach der jetzigen WHO-Klassifikation ab einer bestimmten Proliferationsrate (Mantelzelllymphom) oder dem zytologisch blastärem Anteil (follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom Grad 3) als aggressive Lymphome eingeordnet werden.

Mit einer Inzidenzrate von circa 16 - 24/100.000 Personen pro Jahr treten Non-Hodgkin-Lymphome im Vergleich zum Hodgkin-Lymphom deutlich häufiger auf, sind aber bezogen auf epitheliale Tumoren weiterhin relativ selten. Die Inzidenz maligner Non-Hodgkin-Lymphome ist bei Männern höher als bei Frauen (23,5 versus 16,3/100.000 Personen pro Jahr) (Patel et al. 2008). 90 % der diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome stammen von B-Lymphozyten ab, 10 % der Lymphome sind auf einen T-lymphozytären Ursprung zurückzuführen. Den Hauptanteil der aggressiven Lymphome bilden die diffus großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die insgesamt 30 % aller Non-Hodgkin-Lymphome repräsentieren.

Im deutlichen Unterschied zu den Hodgkin-Lymphomen zeigen die Non-Hodgkin-Lymphome während der letzten 30 Jahre eine kontinuierliche und deutliche Inzidenzzunahme, die mit einer alleinigen Umstrukturierung der Alterspyramide nicht zu erklären ist (Weisenburger 1994). Neben der chronisch lymphatischen Leukämie und der follikulären Non-Hodgkin-Lymphome ist es insbesondere der Anteil an aggressiven (ehemals „hochmalignen“) Non-Hodgkin-Lymphomen, die mit einer Verdreifachung ihrer Inzidenz bei männlichen Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) in einem Zeitraum von 1978 - 1995 den größten Inzidenzanstieg aller Subgruppen der Non-Hodgkin-Lymphome bildeten (Patel et al. 2008). Dieser Trend ließ sich in mehreren Studien auch europaweit bestätigen (Carli et al. 1994, Cartwright et al. 1999, Morgan et al. 1997).

Non-Hodgkin-Lymphome sind maligne Entartungen der primären Effektorzellen des Immunsystems, so dass gedanklich eine konstitutionelle oder pathologische Dauerstimulation des Immunsystems zu einer höheren Erkrankungsrate führen könnte. Diese Hypothese scheint durch eine zunehmende Zahl an experimentellen und klinischen Beobachtungsstudien bestätigt zu werden (Lim et al. 2007b). So ist zum Beispiel eine therapeutische Immunsuppression nach Organtransplantationen mit einer erhöhten Rate an meist diffus-großzelligen-B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen verbunden (Swinnen 2000). Zehn Jahre nach Knochenmarkstransplantationen beträgt die kumulative Inzidenz an malignen Lymphomen etwa 1 % (Passweg et al. 1995). Autoimmunerkrankungen sind mit einer erhöhten Rate an Lymphomen assoziiert – dies gilt sowohl allgemein für Kollagenosen (Ekstrom Smedby et al. 2008) als auch insbesondere für MALT-Lymphome bei rheumatoider Arthritis, systemischen Lupus erythematodes und Patienten mit einem Sjögren-Syndrom (Zhang et al. 2004). Patienten mit einer HIV-Infektion

haben ein 60 - 100fach erhöhtes Risiko an einem malignen Lymphom zu erkranken (Patel et al. 2008). Auch virale Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (Hjalgrim et al. 2000, Liebowitz 1998) und dem Hepatitis-C-Virus (de Sanjose et al. 2008, Giordano et al. 2007), als auch bakterielle Infektionen mit *Helicobacter-pylori* (Fischbach et al. 2007), *Chlamydia psittaci* (Ferreri et al. 2008), Borellien (Senff et al. 2008) und *Mycobakterium tuberculosis* (Askling und Ekblom 2001) werden mit der ätiologischen Genese von Non-Hodgkin-Lymphome in Verbindung gebracht.

Umwelteinflüsse mit der Exposition spezifischer Noxen scheinen eine Rolle in der Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome zu spielen. Der Zusammenhang einer erhöhten Lymphomrate und der Exposition gegenüber Pestiziden (Alavanja et al. 1990, Chiu et al. 2006, Pearce und Bethwaite 1992) und Insektiziden (Buckley et al. 2000) erscheint gesichert, wenn er auch noch nicht erklärt werden kann. Alkohol- und Nikotionabusus sind nur mit einer geringen Risikoerhöhung assoziiert zu sein (Lim et al. 2007a).

Seltene genetische Defekte mit angeborenen Immundefizienzkrankungen wie zum Beispiel dem Wiskott-Aldrich-Syndrom verlaufen mit einer im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung deutlich erhöhten Rate an malignen Lymphomen (Filipovich et al. 1992).

#### **2.1.4. Prognose und Richtlinien in der Primärtherapie**

Die Stadieneinteilung der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome erfolgt analog der jeweils gering modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation (Carbone et al. 1971, Musshoff 1977) unter Einbeziehung spezifischer Risikofaktoren. Da die Richtlinien und Ergebnisse der jeweiligen Primärtherapie in dieser Arbeit weder untersucht wurden noch diskutiert werden, erfolgt an dieser Stelle ausschließlich eine kursorische Übersichtsdarstellung unter besonderer Betrachtung der Indikationen für eine Hochdosischemotherapie.

#### **A) Hodgkin-Lymphom**

Die bereits historisch hohen Raten an kompletten Remissionen sowie Langzeitremissionen konnten durch große multizentrische Studien im Verlauf der letzten Jahre, insbesondere durch chemotherapeutische Intensitätssteigerungen, weiter optimiert werden. In Anbetracht der insbesondere im fortgeschrittenen Risikostadium erreichten hohen Therapietoxizität wird in aktuellen Therapiestudien unter anderem auch die Toxizitätsminderung unter dem Erhalt einer äquivalenten Ansprech- und Überlebensrate überprüft. Die aktuell zu erhebenden 5-Jahres-Überlebensraten zusammen mit den

Standardtherapierichtlinien werden in Tabelle 3 wiedergegeben (Heuser et al. 2007, Klimm et al. 2010). Die nachfolgenden Tabellen (4 und 5) enthalten die Protokolle der aufgeführten Standardtherapieverfahren.

Stadien	Standardtherapie	5-Jahres-Überlebensrate
<b>Frühe (limitierte) Stadien</b> (Stadium I, II ohne Risikofaktoren)	2 x ABVD + 30 Gy involved-field Bestrahlung	94 %
<b>Intermediäre (mittlere) Stadien</b> (Stadium I, II mit Risikofaktoren)	4 x ABVD + 30 Gy involved-field Bestrahlung	91 %
<b>Fortgeschrittene Stadien</b> (Stadium III und IV)	8 x BEACOPP-eskaliert	83-91 %

**Tabelle 3: Standardtherapie und Überlebensraten für das Hodgkin-Lymphom.**

Das ABVD-Protokoll (Bonadonna et al. 1975)			
	Dosis	Applikation	Tag
<b>Doxorubicin</b>	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1 + 15
<b>Bleomycin</b>	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1 + 15
<b>Vinblastin</b>	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1 + 15
<b>Dacarbazin</b>	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1 + 15
Wiederholung am Tag 29			

**Tabelle 4: Das ABVD-Protokoll.**

Das dosiseskalierte BEACOPP-Protokoll (Diehl et al. 1998)			
	Dosis	Applikation	Tag
<b>Cyclophosphamid</b>	1250 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
<b>Doxorubicin</b>	35 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
<b>Etoposid</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
<b>Procarbazin</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7
<b>Prednisolon</b>	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-17
<b>Bleomycin</b>	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8
<b>Vincristin</b>	1,4 mg/m <sup>2</sup> (maximal 2 mg)	i.v.	8
<b>G-CSF</b>	5 µg/kg	s.c.	Ab Tag 8
Wiederholung am Tag 22			

**Tabelle 5: Das dosiseskalierte BEACOPP-Protokoll.**

## **B) Non-Hodgkin-Lymphom**

Der große, heterogene Kreis der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome wird, wie zum Beispiel die chronisch lymphatische Leukämie und das multiple Myelom, nach spezifizierten Richtlinien therapiert, die in dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt werden sollen. Da sich der größte Teil der in dieser Studie ausgewerteten Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus der Gruppe der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome zusammensetzt und für diese Gruppe das Konzept der Hochdosischemotherapie etabliert

ist, soll sich hier in der weiteren Darstellung auf die Therapie und Gruppe der aggressiven Lymphome beschränkt werden.

Nach Einführung des CHOP-Protokolls 1976 (McKelvey et al. 1976) war es nun möglich bei einem großen Anteil von Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, auch in fortgeschrittenen Stadien, eine komplette Remission zu induzieren (50 - 70 %) oder gar eine Langzeitremission zu erreichen (30 - 50 %). Unter Anwendung der Goldie-Coldmann-Hypothese (Goldie und Coldman 1979), in der effektive und nicht kreuzresistente Substanzen möglichst frühzeitig in einer Therapie gegeben werden sollen, sowie dem Konzept der Dosis-Intensität von Hryniuk (Meyer et al. 1991) wurden bis zum Ende der 90iger Jahre des 20. Jahrhunderts mehrfach Chemotherapieprotokolle entworfen, modifiziert und angewendet, die aber im Vergleich mit dem Standard-CHOP-Protokoll keine Verbesserung der Rate des Gesamtüberlebens zeigen konnten. Allein die therapiebedingte Toxizität wurde gesteigert (Fisher et al. 1993).

Unter Einbeziehung zusätzlicher Variablen und auf der Grundlage des Skipper-Modells für Chemotherapie (Skipper 1971) konnte ein neues mathematisches Modell unter anderem auf Basis von Metaanalysen, der Wachstumskinetik des Tumors, der Dauer der Therapieintervalle und der Gesamtdosis entwickelt werden (Hasenclever et al. 1996). Mit diesem Modell war es zum Beispiel möglich, den damals überlegenen Erfolg des BEACOPP-Basis-Protokolls (Diehl et al. 1997) in der Therapie von Hodgkin-Lymphomen bereits im Vorfeld vorher zu sagen. Eine weitere Entwicklung auf der Basis dieser Berechnungen für die Therapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome war das CHOEP-Protokoll (Pfreundschuh et al. 2004a, Pfreundschuh et al. 2004b), in welchem Etoposid dem Standard-CHOP-Protokoll hinzugefügt wurde. Mit der parallel durchgeführten Variation des Therapieintervalls (14 und 21 Tage) konnten, unterschieden zwischen älteren und jüngeren Patienten, unterschiedliche Protokolle unter variierenden Bedingungen eine Prognoseverbesserung erreichen. Während jüngere Patienten durch die Hinzunahme von Etoposid profitierten, steigerte dies bei älteren Patienten allein die Toxizität und Mortalität. Für ältere Patienten zeigte das Standard-CHOP-Protokoll im verkürzten, 14-tägigem Abstand (unter Hinzunahme granulozytärer Wachstumsfaktoren) optimale Therapieergebnisse.

Durch die Entwicklung des gegen das Oberflächenmerkmal CD-20 gerichteten monoklonalen Antikörpers Rituximab (Alas und Bonavida 2001) konnte die Rate an induzierbaren kompletten Remissionen in Kombination mit dem Standard-CHOP-

Protokoll von 63 % auf 76 %, im Vergleich zu der antikörperlosen Standardtherapie nach dem CHOP-Protokoll, gesteigert werden (Coiffier et al. 2002). Auch die Auswertung der 5-Jahres-Überlebensdaten zeigte die Kombination aus CD-20-Antikörper und dem CHOP-Protokoll diesem allein signifikant überlegen, so dass das R-CHOP-Protokoll zum Standard avancierte (Feugier et al. 2005). In einer großen Vergleichsanalyse von Pfreundschuh 2006 (Pfreundschuh et al. 2006) in der CHOP und CHOEP jeweils mit und ohne Rituximab (Tabelle 6) untersucht wurden, zeigte sich nach drei Jahren das ereignisfreie Überleben mit 79 % versus 59 % zu Gunsten der Antikörper enthaltenden Protokolle. In einem Großteil der Subgruppenanalysen wurde der zuvor beschriebene Prognosevorteil, der durch die Erweiterung des Standard-CHOP-Protokolls um das Etoposid erreicht werden konnte, mittels der Hinzunahme von Rituximab wieder egalisiert. Allein in der Subgruppe von jungen Patienten mit sehr ungünstigem Risikoprofil erscheint R-CHOEP bezogen auf die Risikoabmessung, Toxizitätssteigerung versus Prognoseverbesserung, noch sinnvoll.

Das (R)-CHO(E)P-Protokoll in 21 (14) -tägigem Abstand			
	Dosis	Applikation	Tag
(Rituximab)	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	0
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> (maximal 2 mg)	i.v.	1
(Etoposid)	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
Prednisolon	100 mg absolut	p.o.	1-5
(G-CSF)	5 µg/kg	s.c.	6-12
Wiederholung am Tag 22 (14)			

**Tabelle 6: Das (R)-CHO(E)P-21(14)-Protokoll.**

## 2.2. Die Hochdosischemotherapie

Die Rationale für die Etablierung einer Hochdosischemotherapie liegt in den *in vitro* nachgewiesenen Dosis-Wirkungsbeziehungen einiger Zytostatika auf Tumorzellen. Die zum Teil exponentiellen Kurvenverläufe ließen insbesondere für die Stoffgruppe der Alkylanzien die Vermutung zu, mit einer deutlichen Dosissteigerung potentielle Resistenzmechanismen von Tumorzellen zu überwinden und so ein gesteigertes Ansprechen auszulösen. Der limitierende Faktor einer hochdosierten Zytostatikagabe liegt in der Knochenmarkstoxizität. Diese führt mit der zunehmenden Verlängerung der Leukopenie- und Thrombopeniephase bis hin zur anhaltenden Myeloablation, durch die auch zunehmende Eradikation früher Vorläuferzellen, zu einer progredienten Zunahme an lebensbedrohlichen Komplikationen (Blutung, Infektion, Sepsis) (Bodey 1986). Diese

Hürde konnte durch die Entwicklung des Prinzips der autologen Stammzelltransplantation überwunden werden, so dass nun extramedulläre Toxizitäten die maximal zu tolerierende Chemotherapiedosis definieren.

### **2.2.1. Historischer Überblick**

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die Existenz von hämatogenen Stammzellen postuliert und diese in der unter rein mikroskopisch zytologischen Aspekten definierten Gruppe der Lymphozyten vermutet (Maximow 1909). Es dauerte noch fast 60 Jahre bis Goodman und Hodgson den Begriff der Blutstammzelle prägten und das regenerative Potential dieser Zellen anhand der wieder hergestellten Hämatopoese von Mäusen nach vorangegangener Bestrahlung zeigen konnten (Goodman und Hodgson 1962). Nach grundlegenden Versuchen im Tiermodell (Jacobson et al. 1951, Lorenz et al. 1952, Lorenz und Congdon 1954) wurde 1958 die erste autologe Blutstammzelltransplantation am Menschen durchgeführt (McGovern et al. 1959).

Als Quelle der zu transplantierenden Stammzellen diente zunächst das Knochenmark selbst. Zumeist unter allgemeiner Narkose werden dem Patienten über multiple Einzelpunktionen 500 - 1000 ml Knochenmarkblut entnommen um einen für die Transplantation ausreichenden Anteil an potenten Stammzellen (CD<sub>34</sub>-positive Zellen) zu erhalten. Auch im peripheren Blut lassen sich in niedriger Konzentration pluripotente Stammzellen nachweisen (Fliedner und Steinbach 1988). Erst durch die Gabe von Wachstumsfaktoren (zum Beispiel G-CSF) oder durch die vorherige Mobilisierung durch eine Chemotherapie konnte die periphere Konzentration der CD<sub>34</sub>-positiven Zellen so gesteigert werden, dass durch den Einsatz von Aphareseverfahren in einer vertretbaren Zeit und Blutdurchflußmenge ein ausreichender Pool an Stammzellen gesammelt und kryokonserviert werden konnte (Socinski et al. 1988). Übliche Verfahren sind die Stammzellmobilisierungen durch eine vorangegangene Mono-Chemotherapie mit hoch dosiertem Cyclophosphamid (To et al. 1990), die alleinige Mobilisierung über die Gabe von Wachstumsfaktoren (Sheridan et al. 1992), zumeist jedoch die Kombination aus Chemotherapie und Wachstumsfaktoren zusammen (Brugger et al. 1992, Gianni et al. 1991).

Trotz der ersten erfolgreichen Transplantationen von peripher gewonnenen Stammzellen an Tieren (Nothdurft et al. 1977) sowie an Menschen (Korbling et al. 1986) bestand noch länger der Verdacht einer nicht ausreichenden rekonstituierenden Qualität des gewonnenen Transplantates, so dass peripher gewonnene Stammzellen zunächst sehr



zurückhaltend eingesetzt wurden. Erste direkte Vergleiche zwischen Transplantationen peripher gewonnener Stammzellen und Knochenmarksstammzellen (Gianni et al. 1989) konnten die Bedenken mildern. Es zeigte sich nach dem Einsatz von peripher gewonnenen, mobilisierten Stammzellen eine kürzere Erholungsphase der Granulopoese und Thrombopoese (Sheridan et al. 1992). Dies ließ sich in ersten randomisierten Untersuchungen (Schmitz et al. 1996) bestätigen. In vergleichenden Untersuchungen an Lymphompatienten bestätigte sich die raschere hämatopoetische Rekonstitution. Bezüglich des Gesamtüberlebens, der Ansprechraten und anderer qualitativer Faktoren zeigte sich keine Unterlegenheit der nicht aus Knochenmark gewonnenen Stammzellen (Majolino et al. 1997, Schmitz et al. 1996, Vose et al. 2002).

Zusammenfassend wird durch den Einsatz peripher gewonnener Stammzellen nicht nur der zeitliche und instrumentelle Aufwand der Transplantation reduziert, sondern auch die Patientenakzeptanz für eine Stammzellgewinnung, insbesondere auch im Hinblick der Fremdspendergewinnung vor allogenen Blutstammzelltransplantationen, erhöht.

### **2.2.2. Hochdosischemotherapie bei Lymphomen**

Die hohen Erwartungen an die Hochdosischemotherapie im Hinblick einer potentiellen Kuration oder deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens konnten in manchen Tumorentitäten, wie zum Beispiel dem Mamma- oder kleinzelligen Bronchialkarzinom nicht bestätigt werden. Im Bereich der malignen Lymphome allgemein, insbesondere in der Therapie des Multiplen Myeloms, der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome und Hodgkin-Lymphome im Rezidiv konnte sich die Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport als Therapiestandard durchsetzen. Auch in anderen Bereichen, wie zum Beispiel der Therapie fortgeschrittener Keimzelltumoren, ist die Hochdosischemotherapie ein Standard oder wird zur abschließenden Bewertung in Studien bezüglich ihrer Wertigkeit noch untersucht.

#### **A) Hodgkin-Lymphome**

Der Einsatz einer Hochdosischemotherapie in der Primärtherapie konnte bisher keine Überlegenheit gegenüber den aktuell gebräuchlichen Standardtherapien zeigen (Sureda 2008).

Kommt es nach stattgehabter Primärtherapie zu einem Rezidiv der initialen Erkrankung, verschlechtert sich die Aussicht auf Heilung dramatisch. Die Prognose in diesen Fällen muss abgestuft eingeordnet werden mit weiterhin potentiell guten Chancen auf eine

Heilung bei initial niedrigem Krankheitsstadium, fehlenden Risikofaktoren, einer initialen kompletten Remission von mehr als 12 Monaten Dauer oder alleinig initial notwendiger Strahlentherapie. Eine Reihe von Therapieprotokollen zum Einsatz im Falle eines Krankheitsrezidivs (Salvage-Therapie) wurde entwickelt, die aber die Langzeitremissionen unter Einsatz einer hohen Therapietoxizität nicht zufriedenstellend verlängern konnten (Canellos 1991, DeVita und Hubbard 1993, Hagemeister et al. 1987, Longo et al. 1992).

1993 konnte eine erste randomisierte Studie den Vorteil einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionell dosierten Chemotherapie bei vortherafierten Hodgkin-Lymphom-Patienten im Rezidiv zeigen (Linch et al. 1993). Eine zweite randomisierte Studie bestätigte die Überlegenheit einer Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport gegenüber einer konventionellen Rezidivtherapie (Schmitz et al. 2002). Allerdings bezog sich diese Überlegenheit alleinig auf eine Verlängerung des Ereignisfreien-Überlebens bei Patienten, die auf eine initiale Salvage-Therapie (konventionell, zur Reinduktion und Stammzellmobilisierung) nach dem DexaBEAM-Protokoll (Pfreundschuh et al. 2001) angesprochen hatten. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

Patienten ohne ein sicheres Ansprechen auf die Primär- beziehungsweise Sekundärtherapie oder einem sehr frühen Rezidiv innerhalb der ersten drei Monate haben die geringsten Aussichten auf eine Heilung und die kürzesten mittleren Überlebenszeiten. Es konnte für circa 25 % dieser Patienten die Chance auf das Erreichen einer Langzeitremission durch den Einsatz der Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport gezeigt werden. Das generelle Ansprechen auf die Primär- oder Salvage-Therapie wird in dieser Situation als stärkster Prognoseindikator postuliert (Lazarus et al. 1999, Moskowitz et al. 2004, Sweetenham et al. 1999).

Die Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Protokoll mit autologer Stammzelltransplantation nach Reinduktion und Stammzellmobilisierung durch eine Salvage-Therapie hat sich als Standard in der Behandlung therapierefraktärer und rezidivierter Hodgkin-Lymphome etabliert (Ljungman et al. 2006). Die unter anderen als Salvage-Therapien in Frage kommenden DHAP- oder DexaBEAM-Protokolle werden in den Tabellen 7 und 8 dargestellt.

Das DHAP-Protokoll (Velasquez et al. 1988)			
	Dosis	Applikation	Tag
<b>Dexamethason</b>	40 mg (absolut)	p.o. / i.v.	1-4
<b>Cisplatin</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
<b>Cytarabin</b>	2 x 1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2
<b>G-CSF</b>	5 µg/kg	s.c.	Ab Tag 3
Angestrebte Wiederholung am Tag 22 (nach Stammzellapharese)			

Tabelle 7: Das DHAP-Protokoll.

Das DexaBEAM-Protokoll (Pfreundschuh et al. 2001)			
	Dosis	Applikation	Tag
<b>Dexamethason</b>	3 x 8 mg (absolut)	p.o.	1-10
<b>BCNU</b>	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2
<b>Melphalan</b>	20 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	3
<b>Etoposid</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	4-7
<b>Cytarabin</b>	2 x 100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	4-7
<b>G-CSF</b>	5 µg/kg	s.c.	Ab Tag 8
Angestrebte Wiederholung am Tag 22 (nach Stammzellapharese)			

Tabelle 8: Das DexaBEAM-Protokoll.

## B) Non-Hodgkin-Lymphom

Während die Hochdosischemotherapie in der Gruppe der indolenten Lymphome (mit Ausnahme des Multiplen Myeloms und dem dort etablierten Hochdosiskonzept in der Primärtherapie) zwar eine Rolle spielt, deren Wertigkeit jedoch noch nicht abschließend geklärt werden konnte, ist sie zusammen mit der autologen Stammzelltransplantation seit Veröffentlichung der PARMA-Studie (Philip et al. 1995) als Standardtherapie in der Rezidivsituation aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome anzusehen. Aufgrund der Relevanz für die an dieser Stelle vorgestellte Studie sollen nun im Weiteren hauptsächlich die Aspekte der Hochdosischemotherapie bezogen auf aggressive Non-Hodgkin-Lymphome dargestellt werden.

Die Ergebnisse des Einsatzes der Hochdosischemotherapie im Rahmen der Primärtherapie sind uneinheitlich und erlauben nach Durchführung einer Cockroft-Analyse (Greb et al. 2007) den generellen Einsatz dieses Therapieverfahrens zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung nicht, oder noch nicht, da ein Großteil der Studien vor der Ära einer antikörperbasierten Primärtherapie durchgeführt wurden. Es ließ sich ein Trend zur Prognoseverbesserung von jüngeren Patienten mit hohem Risikoscore (IPI-Score) durch einen frühen Einsatz der Hochdosischemotherapie vermuten (Haioun et al. 1997).

Trotz der verbesserten Ergebnisse in der Primärtherapie erleiden weiterhin eine Vielzahl der betroffenen Patienten ein Rezidiv. Der prozentuale Anteil dieser Patienten liegt in Abhängigkeit vom initialen Risikoprofil zwischen 25 % und 70 % aller Patienten, die zunächst eine Chemotherapie-induzierte komplette Remission erreicht hatten. Über 90 % der Rezidive treten innerhalb der ersten beiden Jahre nach dem Abschluss der Primärtherapie auf. Insbesondere bei älteren Patienten muss noch bis zu zehn Jahre nach dem Erreichen einer Remission mit Spätrezidiven gerechnet werden (Lee et al. 1997).

Generell liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten im Rezidiv ohne Einsatz der Hochdosischemotherapie unter 20 % (Armitage 1993, Cabanillas et al. 1982, Cabanillas et al. 1987, Salles et al. 1994, Velasquez et al. 1988, Velasquez et al. 1994) und ist generell von der Dauer der zuvor erreichten Remission (Guglielmi et al. 1998) und dem aktuellen Risikoprofil nach IPI (international prognostic index) (Blay et al. 1998) abhängig. Nach den ersten Einsätzen des Hochdosischemotherapiekonzeptes mit autologer Stammzelltransplantation in den 70iger Jahren des 20. Jahrhunderts (Appelbaum et al. 1978) konnte sich die Hochdosischemotherapie mit Veröffentlichung der PARMA-Studie 1995 (Philip et al. 1995) als Standardtherapie für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome im ersten Rezidiv etablieren. Analog der Hodgkin-Lymphome wurde auch bei den Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten mit primär unzureichendem Ansprechen auf die konventionellen Standardtherapien ein Überlebensvorteil durch den Einsatz der Hochdosischemotherapie gezeigt (Haion et al. 2000, Nademanee et al. 1994, Schenkein et al. 1997). Das Procedere mit einleitender Reinduktionstherapie und sekundärer Stammzellmobilisation, zum Beispiel nach dem DHAP- oder DexamBEAM-Protokoll, hat sich analog der Hodgkin-Lymphome etabliert.

Durch den Einsatz der Hochdosischemotherapie in der Behandlung rezidivierter Non-Hodgkin-Lymphome konnte die Prognose mit Anhebung der 5-Jahres-Überlebensrate von knapp 20 % auf 50 % verbessert werden.

### **2.3. Das BEAM-Protokoll**

Während der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Zytostatikakombinationen nebeneinander als Hochdosischemotherapieprotokolle in der Behandlung therapierefraktärer oder rezidivierter Lymphome eingesetzt, ohne dass bisher eine abschließend bewertende Differenzierung unter diesen vorliegt. Insbesondere in der Therapie der Hodgkin-Lymphome als auch bei den Non-Hodgkin-Lymphomen hat sich

das BEAM-Protokoll (Mills et al. 1995) jedoch als das Protokoll mit den bisher größten Erfahrungen als „Quasi-Standard“ durchgesetzt. Hinzugefügt werden muss, dass insbesondere die Dosen für Etoposid und Ara-C, als auch der zeitliche Ablauf in den eingesetzten BEAM-Protokollen nach wie vor variiert.

Alkylanzien stellen aufgrund ihrer primären Myelotoxizität, der steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung und minimalen Kreuzresistenz innerhalb der Wirkstoffgruppe (Frei et al. 1985) den wesentlichen Bestandteil einer Hochdosischemotherapie dar. Im BEAM-Protokoll werden als Alkylanzien BCNU und Melphalan eingesetzt. Als Kombinationspartner ist ein Topoisomerase-II-Hemmstoff üblich – aufgrund der in der Primärtherapie bereits erreichten hohen kumulativen Anthrazyklindosis ist dies in diesem Fall das Etoposid. Das Pyrimidinanalogon Cytarabin mit bekannter Wirksamkeit bei nahezu allen hämatologischen Neoplasien komplettiert die Substanzen des BEAM-Protokolls (Tabelle 9).

<b>BEAM-Protokoll (Jena)</b>			
	<b>Dosis</b>	<b>Kumulative Dosis</b>	<b>Tag(e) der Applikation</b>
<b>BCNU</b>	300 mg/m <sup>2</sup>	300 mg/m <sup>2</sup>	Tag -6
<b>Etoposid</b>	2 x 150 mg/m <sup>2</sup>	1200 mg/m <sup>2</sup>	Tag -6 bis -3
<b>Cytarabin</b>	2 x 200 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>	Tag -6 bis -3
<b>Melphalan</b>	140 mg/m <sup>2</sup>	140 mg/m <sup>2</sup>	Tag -2

**Tabelle 9: Das BEAM-Protokoll.**

Für Etoposid als Einzelsubstanz liegen die extramedullären Haupttoxizitäten, bei insgesamt geringem immunsuppressivem Potential, im Bereich der Haut und des Gastrointestinaltraktes (Blume und Forman 1992, Herzig 1991).

Insbesondere aus Erfahrungen im Einsatz als hochdosierte Monosubstanz in der Behandlung des multiplen Myeloms richten sich die extramedullären Nebenwirkungen von Melphalan bevorzugt gegen Endothelien mit Mukositiden und anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Die extramedullären Nebenwirkungen von Cytarabin liegen ebenfalls in Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. In hohen Dosierungen, die hauptsächlich in der Behandlung akuter Leukämien und insbesondere rezidierten akuten Leukämien zur Anwendung kommen und im Rahmen der hier dargestellten Lymphomtherapie nicht erreicht werden, muss zusätzlich mit zum Teil hämorrhagisch verlaufenden Konjunktivitiden und zentralnervösen Komplikationen gerechnet werden.

BCNU verursacht in ansteigender Dosierung eine erhöhte Rate an VODs (venoocclusive disease), zentralnervöse Komplikationen mit epileptischen Anfällen sowie pulmonale Akuttoxizitäten. Neben der akuten pulmonalen Komponente ist besonders auf eine deutlich erhöhte Rate an progredienten pulmonalen Fibrosierungen, als häufig letal verlaufende Spättoxizität, hinzuweisen. Eine BCNU-Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> wird in aktuellen BEAM-Protokollen nicht mehr überschritten.

#### **2.4. Thiotepa**

Das alkylierende Zytostatikum Thiotepa wird seit den 50iger Jahren des 20. Jahrhunderts in der Therapie solider und hämatologischer Neoplasien eingesetzt (Bateman 1955, Ultmann et al. 1957, Wright et al. 1958). Insbesondere in der Behandlung gynäkologischer Karzinome liegen Erfahrungsberichte mit Thiotepa vor (Antman et al. 1992, Antman et al. 1990, Ayash et al. 1998, Holland et al. 1996), ohne jedoch für diese Substanz einen Platz in allgemeinen Empfehlungen und Standardempfehlungen geschaffen zu haben.

Seit 1986 liegen erste Ergebnisse über die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil des Thiotepas in der Hochdosischemotherapie vor. Aufgrund der sehr guten Liquorgängigkeit dieser Substanz (Heideman et al. 1989) lag das initiale Einsatzgebiet von hochdosiertem Thiotepa im Bereich pädiatrischer ZNS-Tumoren (Finlay et al. 1990). Die Erfahrungen konnten neben den soliden Tumoren auch bald hämatologische Erkrankungen einschließen, so dass Thiotepa, häufig in Kombination mit weiteren Alkylanzien wie Melphalan und Busulfan und zum Teil auch mit Etoposid, weiterhin einen Platz in der Hochdosischemotherapie auch maligner Lymphome hat (Demirer et al. 2004, Demirer et al. 2000, Gutierrez-Delgado et al. 2003, Lazarus et al. 1987, McCoy et al. 2004, Schiffman et al. 1997, Soussain et al. 1996, Wolff et al. 1990).

Neben einer hauptsächlich im Bereich des Gastrointestinaltraktes liegenden Manifestation extramedullärer Nebenwirkungen wird in ansteigender Dosierung häufig über zentralnervöse Komplikationen berichtet. Auch pulmonale Akut- und Spätkomplikationen, unter anderem auch mit Ausbildung pulmonaler Fibrosierungen, sind bekannt, allerdings in deutlich geringerer Häufigkeit als unter der Therapie mit BCNU.

### 3. ZIELSETZUNG

Die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eröffnet in zunehmendem Maß die Möglichkeit Patienten mit rezidierten oder teilweise sogar bisher therapierefraktären Lymphomen zu heilen. Aufgrund eines fehlenden, durch prospektiv-randomisierte Studien belegten Therapiestandards bezüglich der Wahl des Hochdosischemotherapieprotokolls, soll in dieser retrospektiven Studie das aktuell am häufigsten eingesetzte BEAM-Protokoll gegen ein alternatives TEAM-Protokoll in seiner Wertigkeit und Toxizität verglichen werden.

Es werden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Sind die Ergebnisse bezüglich des Therapieansprechens und der Prognose von Lymphompatienten, die einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen werden, an unserer Klinik mit denen in der Literatur angegebenen Daten vergleichbar?
2. Kann durch den Austausch von BCNU gegen Thiotepa das Nebenwirkungsprofil der Hochdosischemotherapie, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von Spätkomplikationen (Lungenfibrose, Sekundärmalignome), beeinflusst werden?
3. Inwieweit sind die beiden jeweils mit BCNU (BEAM) oder Thiotepa (TEAM) behandelten Patientengruppen bezüglich ihres Risikoprofils miteinander vergleichbar?
4. Können Beeinflussungen des Therapieansprechens, des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens durch den Austausch von BCNU gegen Thiotepa nachgewiesen werden und können diese potentiell nachweisebaren Variationen auf den Austausch der Alkylanzien oder das potentiell variierende Risikoprofil zwischen den beiden Behandlungsgruppen zurückgeführt werden?
5. Fallen Subgruppen von Patienten auf, die von einer Behandlung mit BCNU oder Thiotepa profitieren?
6. Welche initialen Patientenmerkmale korrelieren mit dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben in dem hier untersuchten Patientenkollektiv?

## **4. MATERIAL UND METHODEN**

### **4.1. Management der Konditionierungstherapie und autologen Stammzelltransplantation**

Im Zeitraum von Juni 1998 bis Juli 2007 wurden in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie (Klinik für Innere Medizin II) der Friedrich-Schiller-Universität in Jena 58 Patienten mit einer therapierefraktären oder rezidierten Lymphomkrankung einer Hochdosischemotherapie nach dem BEAM- oder TEAM-Protokoll mit nachfolgender autologen Stammzelltransplantation zugeführt. Patienten, die nach anderen Hochdosischemotherapieregimen konditioniert wurden, sind in diesen Ausführungen nicht berücksichtigt worden.

#### **4.1.1. Stammzellgewinnung und stationäres Patientenmanagement**

Die Transplantate wurden im Vorfeld entweder durch eine periphere Blutstammzellseparation oder durch eine operative Knochenmarkentnahme (5 Patienten) gewonnen und im Stammzelllabor der Abteilung unter standardisierten Bedingungen nach den Kriterien der „good manufacturing practice“ (GMP) unter behördlicher Genehmigung nach dem Arzneimittelgesetz verarbeitet. Die Bearbeitung beinhaltete die Zellzahlbestimmung (CD<sub>34</sub>-Gehalt, CFU-GM Stammzellassay) und die DMSO-Kryokonservierung. Eine spezifische Zellanreicherung oder Aufreinigung („purging“) erfolgte nicht.

Die Transplantatgewinnung erfolgte unter G-CSF-Stimulation zum Zeitpunkt der beginnenden hämatopoetischen Regeneration nach Durchführung eines typischen Rezidiv-Protokolls (DexaBEAM oder DHAP) oder einer Monotherapie mit Cyclophosphamid. Eine medulläre Manifestation der Grunderkrankung lag zum jeweiligen Sammelzeitpunkt nach zytologischen, immunzytologischen und histologischen Kriterien nicht oder nicht mehr vor.

Die myeloablative Konditionierungstherapie sowie die autologe Stammzelltransplantation erfolgten auf der Mildred-Scheel-Station für Stammzelltransplantation der Klinik. Alle dort befindlichen 10 Einzelzimmer sind mit Schleusen versehen. Patienten mit geplanter autologer Stammzelltransplantation wurden unter den Bedingungen der Umkehrpflege versorgt. Alle Patienten wurden bezüglich ihrer Vor- beziehungsweise Nebenerkrankungen umfassend vor Einleitung der myeloablativen Chemotherapie befragt und diagnostiziert. An Standarduntersuchungen



erfolgten eine Lungenfunktionsuntersuchung, unter anderem mit Bestimmung der Diffusionskapazität, ein Röntgenbild des Thorax, ein EKG, eine Sonographie des Abdomens, eine Echokardiographie, die Bestimmung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden Sammelurin und bei Vorbestehen einer diabetischen Stoffwechsellage regelmäßige Blutzuckertagesprofile. Bei keinem Patienten lagen vor Beginn der Hochdosischemotherapie klinisch signifikante oder höhergradige kardio-pulmonale oder metabolische Störungen vor.

Alle Patienten erhielten prophylaktisch eine antiinfektiöse Medikation mit Ciprofloxacin (500 mg zweimal täglich) und Fluconazol (100 mg zweimal täglich) ab dem siebten Tag vor geplanter autologer Stammzelltransplantation (Tag -7). Zur Mukositisprophylaxe wurden regelmäßige Mundspülungen mit Amphomoronal und Chlorhexidin durchgeführt. Blutabnahmen mit Bestimmung des Blutbildes, der Retentionsparameter und Elektrolyte erfolgten täglich. Zweimal wöchentlich oder nach Bedarf wurden zusätzlich die Leberenzyme, Cholestaseparameter und Entzündungsmarker bestimmt. Jeder Patient erhielt vor dem Beginn der Konditionierungsschemotherapie einen zentralvenösen Katheter über die Vena jugularis interna, so dass tägliche Bilanzierungen unter der Kontrolle des zentralvenösen Drucks oder eine potentiell notwendige parenterale Ernährung durchgeführt werden konnten. Die aufgenommenen Nahrungs- und Trinkmengen sowie die Menge (Gewicht/Volumen, Anzahl) der Ausscheidungen wurden über die Pflege dokumentiert. Die Dokumentation der täglichen ärztlichen Untersuchung mit Erhebung eines körperlichen Status und Dokumentation des Schleimhautzustandes sowie des Allgemeinbefindens erfolgte ebenfalls in den Patientenakten.

Bei Bestehen einer Leukopenie ( $< 1 \text{ Gpt/l}$ ) wurde bei dem Auftreten von fieberhaften Temperaturen über  $38,5^{\circ}\text{C}$  eine kalkulierte intravenöse antibiotische Therapie mit Ceftazidim und Gentamycin eingeleitet. Eine Umstellung auf Imipenem und Vancomycin erfolgte, falls Fieberschübe länger als 72 Stunden persistierten und bisher keine Verschlechterung des Allgemeinzustandes eine Therapieumstellung im Vorfeld notwendig gemacht hatte. Nach weiteren 48 Stunden und anhaltendem Fieber in Neutropenie oder bei radiologischem Nachweis pulmonaler Infiltrate wäre ein Aspergillus wirksames Antimykotikum in die Medikation aufgenommen worden. Zu jedem Fieberschub wurden Blutkulturen zentral und peripher gewonnen. In regelmäßigen Abständen wurden Urinkulturen angelegt und Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt.

Nach der Diagnostik eines Infektionsfokus oder dem Erhalt eines mikrobiologischen Resistogrammes wurde die antiinfektiöse Therapie gegebenenfalls weiter angepasst.

Erythrozytenkonzentrate wurden bei Unterschreiten eines Hämatokritwertes von 0,25 (0,3 bei Fieber) oder einer klinischen Symptomatik transfundiert. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erfolgte bei Unterschreiten eines gemessenen Thrombozytenwertes im peripheren Blutbild von 20 Gpt/l oder akuten Blutungszeichen.

#### **4.1.2. Myeloablative Hochdosischemotherapie und autologe**

##### **Stammzelltransplantation**

Eine konditionierende Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Protokoll galt als Standard. Bei Vorhandensein von Risikofaktoren (zum Beispiel pulmonale Vorschädigung, Herzerkrankung, fortgeschrittene Krankheitssituation, hohe Anzahl an Vortherapien) wurde in einer Gesamtabschätzung, mit der Intention einer Reduktion des therapieassoziierten Risikos unter dem Erhalt einer maximal möglichen Krankheitskontrolle, eine myeloablative Chemotherapie nach dem TEAM-Protokoll als alternatives Konditionierungsprotokoll eingesetzt. Alle Patienten wurden vor Einleitung der Konditionierungstherapie ausführlich über die zu erwartenden Risiken, Nebenwirkungen, alternative Therapieverfahren und den Ablauf des stationären Managements und der ambulanten Nachsorge aufgeklärt. Insbesondere vor Einsatz des TEAM-Protokolls erhielt jeder Patient eine ausführliche Aufklärung über den interventionellen Ersatz von BCNU durch Thiotepa. Die Konditionierungschemotherapie wurde jeweils sechs Tage vor der geplanten autologen Stammzelltransplantation (Tag -6) nach den folgenden Schemata eingeleitet (Tabelle 10 und 11):

<b>BEAM-Protokoll (Jena)</b>			
	<b>Dosis</b>	<b>Applikationsdauer</b>	<b>Tag der Applikation</b>
<b>BCNU</b>	1 x 300 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde	Tag -6
<b>Etoposid</b>	2 x 150 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde mit 12 stündigem Abstand	Tag -6 bis -3
<b>Cytarabin</b>	2 x 200 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde mit 12 stündigem Abstand	Tag -6 bis -3
<b>Melphalan</b>	1 x 140 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde	Tag -2

**Tabelle 10: Hochdosischemotherapieprotokoll "BEAM" in Jena.**

<b>TEAM-Protokoll (Jena)</b>			
	<b>Dosis</b>	<b>Applikationsdauer</b>	<b>Tag der Applikation</b>
<b>Thiotepa</b>	1 x 200 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde	Tag -6
<b>Etoposid</b>	2 x 150 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde mit 12 stündigem Abstand	Tag -6 bis -3
<b>Cytarabin</b>	2 x 200 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde mit 12 stündigem Abstand	Tag -6 bis -3
<b>Melphalan</b>	1 x 140 mg/m <sup>2</sup>	1 Stunde	Tag -2

**Tabelle 11: Hochdosischemotherapieprotokoll „TEAM“ in Jena.**

An den Tagen -6 bis -2 wurde eine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason (4 - 8 mg) und einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten durchgeführt. Am Tag vor der autologen Stammzelltransplantation fand keine spezifische Therapie statt. 30 bis 60 Minuten vor Applikation des DMSO-haltigen Transplantates erhielt der Patient eine Prämedikation mit 100 mg Prednisolon, 4 mg Dimetindenmaleat und 50 mg Ranitidin. Das Transplantat wurde nach Überprüfung der Transplantatnummer und Patientenzugehörigkeit im Beisein des transplantierenden Arztes in der Zimmerschleuse mit Hilfe eines auf 38°C erwärmten Wasserbades aufgetaut und nach Abzug von 5 ml zur erneuten Zellzahlbestimmung und mikrobiologischen Untersuchung dem Patienten über den zentralvenösen Katheter umgehend und zügig injiziert.

Ab dem fünften Tag nach autologer Stammzelltransplantation (Tag +5) wurde die granulozytäre Rekonstitution durch die Applikation von täglich 34 Millionen I.E. Lenograstim unterstützt.

Die stationäre Entlassung erfolgte nach Dokumentation einer selbsterhaltenden Thrombopoese, Erythropoese und fehlender Notwendigkeit einer intravenösen antiinfektiösen Therapie.

Innerhalb der ersten drei Monate nach durchgeführter autologer Stammzelltransplantation wurde ein erneutes bildgebendes Staging (CT-Thorax/Abdomen und gegebenenfalls CT-Hals) durchgeführt. Die entsprechenden Befunde konnten von 54 Patienten eingeholt und ausgewertet werden. Für drei Patienten der TEAM-Gruppe und einem Patienten aus der BEAM-Gruppe konnte der abschließende Staging-Befund nicht erhoben werden.

#### **4.2. Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Anhand der archivierten Patientenakten und Epikrisen wurden unter Zuhilfenahme eines standardisierten Auswertungsbogen die spezifischen Patientendaten bezüglich der Anamnese, der Nebenerkrankungen, des Krankheitsverlaufes, der Vortherapien, des klinischen Verlaufes, des Verlaufes der Laborparameter, der hämatopoetischen Rekonstitution, der Transfusionsfrequenz, der Komplikationen und spezifischen Therapie Nebenwirkungen während des stationären Aufenthaltes zur myeloablativen Chemotherapie und autologen Stammzelltransplantation dokumentiert.

Zur Dokumentation des weiteren Verlaufes mit erneutem Progress, Rezidiv, schwerer gesundheitlichen Komplikationen oder Versterbens nach Hochdosischemotherapie und

autologer Stammzelltransplantation wurde auf die Patientendaten der hauseigenen hämato-onkologischen Transplantationsambulanz zurückgegriffen. Falls die Nachsorge außerhalb des Klinikums erfolgte, wurde ein standardisierter Fragebogen, mit der Bitte um Datierung eines Krankheitsrückfalls, des Versterbens oder einer infektiösen Komplikation, an die entsprechenden weiterbehandelnden Kollegen verschickt. Nur zwei der 58 Patienten konnten nicht bis zum Ende der Datenerhebung nachbeobachtet werden. Nach 18 beziehungsweise 70 Monaten schieden diese beiden Patienten rezidivfrei aus der Nachbeobachtung aus.

Die Datenerhebung erfolgte bis einschließlich Juni 2009.

#### **4.3. Erstellung eines differenzierenden Risikoprofils**

Es wurden jeweils sechs kardiopulmonale Risikofaktoren und sechs Risikofaktoren aus dem Bereich Krankheitsverlauf und Vortherapie bestimmt, die anamnestisch, bildgebend oder nach Durchführung einer Lungenfunktionsuntersuchung vorlagen. Keiner der bewerteten kardiopulmonalen Risikofaktoren zeigte zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie eine klinische Symptomatik beziehungsweise Hinweise auf eine Dekompensation. Sowohl für jeden einzelnen Risikofaktor, als auch für die Scores RW-VT (positiv bei Summe der Risikofaktoren aus dem Bereich der Vortherapien  $> 2$ ) und RW-KP (positiv bei Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors aus dem Bereich kardio-pulmonal) wurde jeweils ein Punkt vergeben. Abschließend wurde die Summe (RF-ES) aus allen einzelnen positiven Risikofaktoren aus beiden Bereichen (kardiopulmonal und Vortherapie) gebildet (Tabelle 12).

<b>Kardio-pulmonal (KP)</b>	1.) Hypertonus (+1)
	2.) koronare Herzkrankheit (+1)
	3.) Herzinsuffizienz (+1)
	4.) Bildgebend pulmonaler Befund unklarer Genese (DD: Infekt, Manifestation) (+1)
	5.) Obstruktive Ventilationsstörung (+1)
	6.) Pulmonale Diffusionsstörung (+1)
<b>RF-ES (KP)</b>	Summe der Einzelfaktoren im Bereich „kardio-pulmonal“
<b>RW-KP</b>	= 0 (kein kardiopulmonaler Risikofaktor ist positiv)
	= 1 (mindestens ein kardiopulmonaler Risikofaktor ist positiv)
<b>Vorthherapie (VT)</b>	1.) > 1. Rezidiv (+1)
	2.) > 3 Therapieregime im Rahmen der Vorthherapie (+1)
	3.) keine komplette Remission vor Einleitung der Hochdosismotherapie (+1)
	4.) Vorthherapie mit BCNU (+1)
	5.) Vorthherapie mit Bleomycin (+1)
	6.) Mediastinale Bestrahlung im Rahmen der Vorthherapie (+1)
<b>RF-ES (VT)</b>	Summe der Einzelfaktoren im Bereich „Vorthherapie“
<b>RW-VT</b>	= 0 (Summe der Risikofaktoren „Vorthherapie“ $\leq 2$ )
	= 1 (Summe der Risikofaktoren „Vorthherapie“ $> 2$ )
<b>RW (0-2)</b>	RF-VT + RF-KP
<b>RF-ES (0-12)</b>	RF-ES (KP) + RF-ES (VT)

**Tabelle 12: Verteilung und Berechnungsgrundlagen der Risikofaktoren.**

#### 4.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Zur Auswertung und anschließenden Präsentation der Daten wurden die Programme Excell und Word für Windows Version 2007/2010 sowie SPSS (Statistic Package for the Social Science) für Windows in der Version 15.0 verwendet.

Metrische Variablen wurden mit Hilfe der „explorativen“ und „deskriptiven“ Analysefunktion von SPSS dargestellt und beschrieben. Konnte mit Hilfe der Tests auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk eine Signifikanz mit einem  $p$ -Wert von  $> 0,05$  und somit eine wahrscheinliche Normalverteilung nachgewiesen werden, wurde nachfolgend der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt und ab einem  $p$ -Wert von  $< 0,05$  als statistisch signifikant beurteilt. Bei fehlenden Hinweisen auf das Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte die statistische Signifikanztestung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Auch hier wurde ab einem  $p$ -Wert von  $< 0,05$  eine statistische Signifikanz angenommen und beschrieben.

Ordinale und nominale Variablen wurden mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt und nachfolgend mittels ihrer absoluten und prozentualen Zusammenhänge beschrieben. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes berechnet und ab einem  $p$ -Wert von  $< 0,05$  angenommen. Bei Unterschreiten der minimal erwarteten Häufigkeit

in  $\geq 1$  Zelle der erstellten Kreuztabelle, wurde der von SPSS in einem solchen Fall mit berechnete „exakte Test nach FISHER“ zur Berechnung und Darstellung der statistischen Signifikanz genutzt.

Zur Darstellung der Überlebensfunktion in Form einer Kurve wurde die Methode und Darstellung nach Kaplan-Meier (Kaplan und Meier 1958) des Statistikprogrammes SPSS genutzt und eine statistische Signifikanz ab einem  $p$ -Wert von  $< 0,05$  (Log Rank-Test) angenommen.

Aufgrund der Heterogenität der untersuchten Therapiegruppen bezüglich der eingebrachten Krankheitsentitäten, Vorerkrankungen, Remissionsgrad und anderer im Folgenden weiter benannten Risikofaktoren wurde unter anderem die SPSS-Funktion der Clusterzentrenanalyse angewendet, um den bei nicht randomisierter Untersuchung vorhandenen Selection-BIAS auszugleichen. Hierzu wurde über die Variable RF-ES (Summenwert aller Einzelrisikofaktoren) das Patientenkollektiv in drei Gruppen aufgeteilt, um abschließend die jeweiligen Gruppen mit einem mittleren Risikoprofil erneut miteinander zu vergleichen.

Zur Auswertung der Einflussstärke einzelner Variablen auf die Endpunkte Tod und Rezidiv wurde das Modell der Cox-Regression (SPSS) genutzt. Zunächst wurde eine univariate Analyse der einzelnen Variablen auf die oben genannten Endpunkte durchgeführt. Ab einem  $p$ -Wert von  $< 0,05$  wurde von einer signifikanten Einflussnahme ausgegangen.

Alle Variablen mit einer als signifikant einzustufenden Hazard-Ratio wurden in einem zweiten Schritt mit Hilfe einer vorwärts und rückwärts gerichteten, multivariaten Cox-Regressionsanalyse auf ihre gegenseitige Einflussnahme hin getestet und abschließend beschrieben.

## 5. ERGEBNISSE

### 5.1. Patientenkollektiv

#### 5.1.1. Gruppengröße und Nachbeobachtungszeit

Im Zeitraum von Juni 1998 bis Juli 2007 wurden in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Klinik für Innere Medizin II der Friedrich-Schiller-Universität in Jena 58 Patienten mit einer therapierefraktären oder rezidierten Lymphomerkrankung einer Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Protokoll ( $n = 31$ ; 53 %) oder TEAM-Protokoll ( $n = 27$ ; 47%) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zugeführt. Patienten, die nach anderen Hochdosistherapieregimen konditioniert wurden, sind in diesen Ausführungen nicht berücksichtigt worden.

Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich von Juni 1998 bis Juni 2009 über 11 Jahre (132 Monate). Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag in der Grundgesamtheit bei 55,7 Monaten (4,6 Jahre), in der BEAM-Gruppe bei 66,5 Monaten (5,5 Jahre) und in der TEAM-Gruppe bei 43,4 Monaten (3,6 Jahre) (Tabelle 13). Dieser Unterschied zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,019\* statistische Signifikanz.

#### 5.1.2. Geschlecht

Die untersuchten 21 Frauen (36,2 %) und 37 Männer (63,8 %) verteilten sich anteilig ausgeglichen auf die beiden Konditionierungsgruppen. In der BEAM-Gruppe wurden 21 Männer (67,7 %) und 10 Frauen (32,3 %), in der TEAM-Gruppe 16 Männer (59,3 %) und 11 Frauen (40,7 %) therapiert (Tabelle 13).

#### 5.1.3. Alter

Das mittlere Alter der Gesamtkohorte lag bei 46 Jahren (range: 19 Jahre - 67 Jahre, Standardabweichung 12,07 Jahre). Innerhalb der nach dem BEAM-Protokoll behandelten Gruppe lag das mittlere Alter bei 45,3 Jahren (Standardabweichung 11,5 Jahre). Innerhalb der nach dem TEAM-Protokoll behandelten Gruppe lag das mittlere Alter bei 46,8 Jahren (Standardabweichung 12,9 Jahre).

Bezüglich der Variable Alter konnte keine statistisch signifikante Differenz ( $p = 0,367$ ) nachgewiesen werden (Tabelle 13).

	<b>Gesamt (n=58)</b> [x (% von n)]	<b>BEAM (n=31)</b> [x (% von n)]	<b>TEAM (n=27)</b> [x (% von n)]	<b>p</b>
<b>Geschlecht</b>				0,59
<b>Männlich</b>	37 (63,8 %)	21 (67,7 %)	16 (59,3 %)	
<b>Weiblich</b>	21 (36,2 %)	10 (32,3 %)	11 (40,7 %)	
	<b>Gesamt (n=58)</b> [Mittelwert (MW)]	<b>BEAM (n=31)</b> [MW (min.-max.)]	<b>TEAM (n=27)</b> [MW (min.-max.)]	
<b>Alter (Jahre)</b>	46	45,3 (21 - 64)	46,8 (19 - 67)	0,367
<b>Nachbeobachtungszeit (Monate)</b>	55,7	66,5 (4 - 132)	43,4 (1 - 124)	<b>0,019*</b>

**Tabelle 13: Nachbeobachtungszeit, Geschlechter- und Altersverteilung auf die Therapiegruppen.**

#### **5.1.4. Krankheitsentitäten**

Knapp  $\frac{1}{4}$  der Patienten (24,1 %, 14 Patienten) wurden aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms behandelt. Diese Patienten verteilten sich mit einem jeweiligen Anteil von 19,4 % (sechs Patienten) beziehungsweise 29,6 % (acht Patienten) auf die beiden Behandlungsgruppen nach dem BEAM- oder TEAM-Protokoll.

In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (44 Patienten) lag der Anteil indolenter Lymphome bei 4,5 % (Zwei der 44 Patienten). Der Anteil aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome lag bei 95,5 % (42 Patienten) und verteilte sich zu 9,5 % (vier Patienten) auf T-Zell-Neoplasien, die ausschließlich nach dem BEAM-Protokoll behandelt wurden und 90,5 % (38 Patienten) auf B-Zell-Neoplasien. Den Hauptanteil mit 61,3 % beziehungsweise 63 % in der BEAM- beziehungsweise TEAM-Gruppe bezogen auf die Gesamtgruppe bildeten die großzelligen (diffus und mediastinal) B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (Tabelle 14).

Mit einem p-Wert von 0,63 im Vergleich der Hauptentitäten, beziehungsweise 0,82 im Vergleich der Subgruppen lagen die Unterschiede in der Verteilung im nicht signifikanten Bereich.



	<b>Gesamt (n=58)</b> [x (% von n)]	<b>BEAM (n=31)</b> [x (% von n)]	<b>TEAM (n=27)</b> [x (% von n)]
<b>Morbus Hodgkin</b>	<b>14 (24,1 %)</b>	<b>6 (19,4 %)</b>	<b>8 (29,6 %)</b>
Nodulär sklerosierend	10 (17,2 %)	5 (16,2 %)	5 (18,5 %)
Gemischtzellig	3 (5,2 %)	1 (3,2 %)	2 (7,4 %)
Lymphozytenreich	1 (1,7 %)	0	1 (3,7 %)
<b>NHL</b>	<b>44 (75,9 %)</b>	<b>25 (80,6 %)</b>	<b>19 (70,4 %)</b>
<b>Aggressive NHL</b>	<b>42 (72,5 %)</b>	<b>24 (77,4 %)</b>	<b>18 (66,7 %)</b>
Angioimmunoblastisches <b>T-Zell NHL</b>	2 (3,4 %)	2 (6,5 %)	0
Großzellig anaplastisches <b>T-Zell NHL</b>	1 (1,7 %)	1 (3,2 %)	0
Mediastinales <b>T-Zell NHL</b>	1 (1,7 %)	1 (3,2 %)	0
Diffus großzelliges <b>B-Zell NHL</b>	31 (53,5 %)	16 (51,6 %)	15 (55,6 %)
Mediastinales großzelliges <b>B-Zell NHL</b>	2 (3,5 %)	1 (3,2 %)	1 (3,7 %)
Follikuläres NHL Grad 3	3 (5,2 %)	2 (6,5 %)	1 (3,7 %)
Mantelzelllymphom	2 (3,5 %)	1 (3,2 %)	1 (3,7 %)
<b>Indolente Lymphome</b>	<b>2 (3,4 %)</b>	<b>1 (3,2 %)</b>	<b>1 (3,7 %)</b>
Follikuläre NHL Grad 1 + 2	2 (3,4 %)	1 (3,2 %)	1 (3,7 %)

**Tabelle 14: Verteilung der Lymphomentitäten ( $p = 0,63$ ) und ihrer Untergruppen ( $p = 0,82$ ).**

### 5.1.5. Stadium (nach Ann-Arbor) bei Erstdiagnose

Das Krankheitsstadium klassifiziert nach Ann-Arbor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verteilte sich bei den Patienten der BEAM-Gruppe wie folgt: Bei 23,3 % der Patienten (7/31) lag ein Stadium II vor, bei 20 % (6/31) ein Stadium III und bei 56,7 % (17/31) ein Stadium IV. Das Stadium I war nicht vertreten. Zum gleichen Zeitpunkt verteilte sich das Krankheitsstadium für Patienten der TEAM-Gruppe wie folgt: Bei 7,4 % der Patienten (2/27) lag ein Stadium I vor, bei 33,3 % der Patienten (9/27) lag ein Stadium II vor, bei 29,6 % (8/27) ein Stadium III und bei 29,6 % (8/27) ein Stadium IV. Bei einem Patienten aus der BEAM-Gruppe konnte das Stadium retrospektiv nicht mehr eruiert werden. Ein signifikanter Unterschied in der Stadienverteilung bei Erstdiagnose zwischen den zwei Therapiegruppen konnte nicht gesehen werden ( $p=0,131$ ) (Tabelle 15).

<b>Stadium bei Erstdiagnose</b>	<b>Gesamt (n = 57)</b> [x (% von n)]	<b>BEAM (n = 30)</b> [x (% von n)]	<b>TEAM (n = 27)</b> [x (% von n)]
<b>I</b>	2 (3,5 %)	0	2 (7,4 %)
<b>II</b>	16 (28 %)	7 (23,3 %)	9 (33,4 %)
<b>III</b>	14 (24,6 %)	6 (20 %)	8 (29,6 %)
<b>IV</b>	25 (43,9 %)	17 (56,7 %)	8 (29,6 %)

**Tabelle 15: Verteilung des initialen Krankheitsstadiums nach Ann-Arbor ( $p = 0,131$ ).**

### 5.1.6. Allgemeinzustand vor Einleitung der Hochdosischemotherapie

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes vor der Einleitung der Hochdosischemotherapie nutzten wir die Gradeinteilung nach den Empfehlungen der World-Health-Organisation (WHO) (Oken et al. 1982):

- Grad 0: Normale körperliche Aktivität, keine besondere Pflege erforderlich.
- Grad 1: Gering eingeschränkte körperliche Aktivität, leichte Arbeit möglich, nicht bettlägerig.
- Grad 2: Arbeitsunfähig, selbstständige Lebensführung; Pflege und Unterstützung notwendig; weniger als 50 % der Tageszeit bettlägerig.
- Grad 3: Nur sehr begrenzte Selbstversorgung möglich, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung erforderlich, mehr als 50 % der Tageszeit bettlägerig.
- Grad 4: 100 % krankheitsbedingt bettlägerig.

Die Patienten der BEAM-Gruppe konnten zu 64,5 % (20/31) dem WHO Grad 0, zu 32,3 % (10/31) dem WHO Grad 1 zu 3,2 % (1/31) dem WHO Grad 2 zugeordnet werden. Patienten mit den WHO Graden 3 oder 4 waren nicht vertreten. Die Patienten der TEAM-Gruppe konnten zu 66,7 % (18/27) dem WHO Grad 0, zu 29,6 % (8/27) dem WHO Grad 1 und zu 3,7 % (1/27) dem WHO Grad 3 zugeordnet werden. Patienten mit den WHO Graden 2 und 4 waren nicht vertreten. Die Häufigkeitsverteilung der WHO-Grade zum Allgemeinzustand zwischen den beiden Therapiegruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,56$ ) (Tabelle 16).

Allgemeinzustand nach WHO	Gesamt (n = 58) [x (% von n)]	BEAM (n = 31) [x (% von n)]	TEAM (n = 27) [x (% von n)]
0	38 (65,6 %)	20 (64,5 %)	18 (66,7 %)
1	18 (31 %)	10 (32,3 %)	8 (29,6 %)
2	1 (1,7 %)	1 (3,2 %)	0
3	1 (1,7 %)	0	1 (3,7 %)
4	0	0	0

Tabelle 16: Verteilung des Allgemeinzustandes nach WHO ( $p = 0,56$ ).

### 5.1.7. Vortherapien und Remissionsgrad

Im Rahmen der Vortherapien wurden bei allen Patienten im Mittel auf das Gesamtkollektiv 2,52 verschiedene Chemotherapieprotokolle (zum Beispiel CHOP/CHOEP gefolgt von einer Rezidiv-Chemotherapie nach dem Dexamethason-BEAM- oder

DHAP-Protokoll) durchgeführt. Minimal kamen zwei, maximal sechs verschiedene Therapieprotokolle zur Anwendung. Die Stammzellmobilisierung unter zu Hilfenahme einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid wurde als einzelnes Regime gewertet. Patienten der BEAM-Gruppe wurden mit durchschnittlich 2,3 verschiedenen Therapieprotokollen (95%-Konfidenzintervall: [2,02-2,58]) in einem geringeren Maße vortherapiert als Patienten der TEAM-Gruppe mit im Mittel 2,7 (95%-Konfidenzintervall: [2,35-3,13]) Therapieprotokollen. Dieser Unterschied zeigte mit einem p-Wert von 0,03\* statistische Signifikanz.

Die vor Hochdosischemotherapie evaluierten Remissionsgrade (komplette Remission → CR, partielle Remission → PR und progressive disease → PD) sind in ihrer Verteilung auf die Grundgesamtheit und die einzelnen Therapiegruppen in Tabelle 17 aufgeführt.

Remission vor Hochdosischemotherapie	Gesamt (n = 58) [x (% von n)]	BEAM (n = 31) [x (% von n)]	TEAM (n = 27) [x (% von n)]
<b>CR</b>	16 (27,5 %)	11 (35,5 %)	5 (18,5 %)
<b>PR</b>	39 (67,3 %)	19 (61,3 %)	20 (74,1 %)
<b>PD</b>	3 (5,2 %)	1 (3,2 %)	2 (7,4 %)

**Tabelle 17: Verteilung der Remissionsgrade vor der Hochdosischemotherapie (p = 0,31).**

Bei 72,5 % aller Patienten konnte vor der Einleitung der Hochdosischemotherapie keine komplette Remission nachgewiesen werden. Diese Patienten waren anteilig in der TEAM-Gruppe häufiger vertreten (81,5 % versus 64,5 %), jedoch ohne in der statistischen Auswertung ein Signifikanzniveau bezüglich der differierenden Verteilung zu erreichen (p=0,31). Das Anhalten einer ersten Remission lag im Bereich des Gesamtkollektives bei durchschnittlich 9,5 Monaten (minimal 0 Monate, maximal 138 Monate, Standardabweichung 20,5 Monate). Die Mittelwerte und aufgrund der hohen Spannweite auch der Median für die Remissionsdauern in beiden Therapiegruppen werden in Tabelle 18 aufgeführt.

	Mittelwert [Monate]	95%- Konfidenz- Intervall	Median [Monate]	Minimum [Monate]	Maximum [Monate]	Standard- abweichung [Monate]
<b>BEAM (n=31)</b>	7,2	2,3-11,9	2	0	53	13
<b>TEAM (n=27)</b>	12,3	1,7-22,8	5	0	138	26,6

**Tabelle 18: Anhalten der ersten Remission [Monate] (p = 0,226).**

Mit einem  $p$ -Wert von 0,226 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Remissionsdauer vor dem Rezidiv innerhalb der beiden Therapiegruppen nachgewiesen werden. Die Häufigkeiten der Remissionsdauer werden in Tabelle 19 aufgeführt. In beiden Therapiegruppen dominierten Patienten mit sehr kurzen initialen Remissionsintervallen. Der Anteil an Patienten mit einer initialen Remission von weniger als einem Jahr lag in der BEAM-Gruppe bei 83,9 % (26 Patienten) und in der TEAM-Gruppe bei 77,8 % (21 Patienten).

Protokoll	Anhalten der ersten Remission [Monate]	Anzahl der Patienten (x (% von n))
<b>BEAM (n=31)</b>	0	15 (48,5 %)
	2	2 (6,5 %)
	3	1 (3,2 %)
	4	2 (6,5 %)
	5	1 (3,2 %)
	6	1 (3,2 %)
	7	2 (6,5 %)
	9	1 (3,2 %)
	10	1 (3,2 %)
	15	1 (3,2 %)
	20	1 (3,2 %)
	36	1 (3,2 %)
	39	1 (3,2 %)
	53	1 (3,2 %)
<b>TEAM (n=27)</b>	0	10 (37,1 %)
	4	3 (11,1 %)
	5	2 (7,4 %)
	8	2 (7,4 %)
	10	1 (3,7 %)
	11	1 (3,7 %)
	12	2 (7,4 %)
	15	1 (3,7 %)
	16	1 (3,7 %)
	20	1 (3,7 %)
	23	1 (3,7 %)
	36	1 (3,7 %)
	138	1 (3,7 %)

**Tabelle 19: Häufigkeiten der Remissionsdauer vor Rezidiv und Hochdosischemotherapie.**

### 5.1.8. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Die in Kapitel 4.3. beschriebenen und für dieses Patientenkollektiv spezifizierten Risikofaktoren sowie die daraus abgeleiteten Werte werden in Tabelle 20 bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Therapiegruppen dargestellt. Boxplotdiagramme (Abbildung 1 - 3) stellen die Verteilung der Summen RF-ES (für alle Risikofaktoren und

getrennt nach den Unterteilungen „kardio-pulmonal“ (KP) und „Vorthherapie“ (VT)) für die beiden Therapiegruppen dar. Ein abschließendes Diagramm (Abbildung 4) stellt die Verteilung der Risikoscores RW [0-2] auf die beiden untersuchten Therapiegruppen dar.

Risikofaktoren		Gesamt (n=58) [x (% von n)]	BEAM (n=31) [x (% von n)]	TEAM (n=27) [x (% von n)]	p
<b>Kardio-pulmonal (KP)</b>	Hypertonus	18 (31%)	10 (32,3 %)	8 (29,6 %)	1
	Koronare Herzerkrankung	2 (3,4 %)	1 (3,2 %)	1 (3,7 %)	1
	Herzinsuffizienz	1 (1,7 %)	0	1 (3,7 %)	0,47
	Bildgebend pulmonaler Befund	3 (5,2 %)	0	3 (11,1 %)	0,1
	Obstruktive Ventilationsstörung	8 (13,8 %)	5 (16,1 %)	3 (11,1 %)	0,71
	Pulmonale Diffusionsstörung	19 (32,8 %)	5 (16,1 %)	14 (51,9 %)	<b>0,005*</b>
<b>RW-KP<sup>1</sup></b>	Positiv: Mindestens ein kardiopulmonaler Risikofaktor ist vorhanden	34 (58,6 %)	15 (48,4 %)	19 (70,4 %)	0,11
<b>Vor-therapie (VT)</b>	> 1. Rezidiv	12 (20,7 %)	3 (9,7 %)	9 (33,3 %)	<b>0,049*</b>
	> 3 Chemotherapieregime	12 (20,7 %)	2 (6,5 %)	10 (37 %)	<b>0,008*</b>
	keine komplette Remission	42 (72,4 %)	20 (64,5 %)	22 (81,5 %)	0,24
	Vorthherapie enthielt BCNU	44 (75,9 %)	23 (74,2 %)	21 (77,4 %)	1
	Vorthherapie enthielt Bleomycin	15 (25,9 %)	7 (22,6 %)	8 (29,6 %)	0,56
	Mediastinale Bestrahlung in der Vorthherapie	20 (34,5 %)	10 (32,3 %)	10 (37 %)	0,79
<b>RW-VT<sup>2</sup></b>	Positiv: Mindestens 3 „Vorthherapie“ Risikofaktoren sind vorhanden	27 (46,6 %)	10 (32,3 %)	17 (63 %)	<b>0,03*</b>
<b>RW<sup>3</sup></b>	0 (RW-KP und RW-VT neg.)	11 (19 %)	10 (32 %)	1 (3,7 %)	<b>0,008*</b>
	1 (RW-KP oder RW-VT pos)	33 (56,9 %)	17 (54,8 %)	16 (59,3 %)	
	2 (RW-KP und RW-VT pos)	14 (24,1 %)	4 (12,9 %)	10 (37 %)	
<b>RF-ES (KP)<sup>4</sup></b>	Mittelwert der Summen (0-6) mit 95%-Konfidenzintervall	0,88	0,68 [0,4-1]	1,11 [0,7-1,5]	0,084
<b>RF-ES (VT)<sup>5</sup></b>	Mittelwert der Summen (0-6) mit 95%-Konfidenzintervall	2,5	2,1 [1,7-2,5]	2,96 [2,5-3,4]	<b>0,006*</b>
<b>RF-ES<sup>6</sup></b>	Mittelwert der Gesamtsumme (0 - 12) mit 95%-Konfidenzintervall	3,38	2,77 [2,3-3,3]	4,07 [3,6-4,6]	<b>0,001*</b>

**Tabelle 20: Verteilung und Errechnung der Risikofaktoren und Risikowerte.**

<sup>1</sup> Risikowert (RW) für den Bereich „kardio-pulmonal (KP)“ (positiv/negativ)

<sup>2</sup> Risikowert (RW) für den Bereich „Vorthherapie (VT)“ (positiv/negativ)

<sup>3</sup> Risikowert (RW) als Score von 0-2

<sup>4</sup> RF-ES Mittelwert der Einzelsummen (0-6) aus dem Bereich „kardio-pulmonal (KP)“

<sup>5</sup> RF-ES Mittelwert der Einzelsummen (0-6) aus dem Bereich „Vorthherapie (VT)“

<sup>6</sup> RF-ES Mittelwert der Einzelsummen (0-12) gesamt

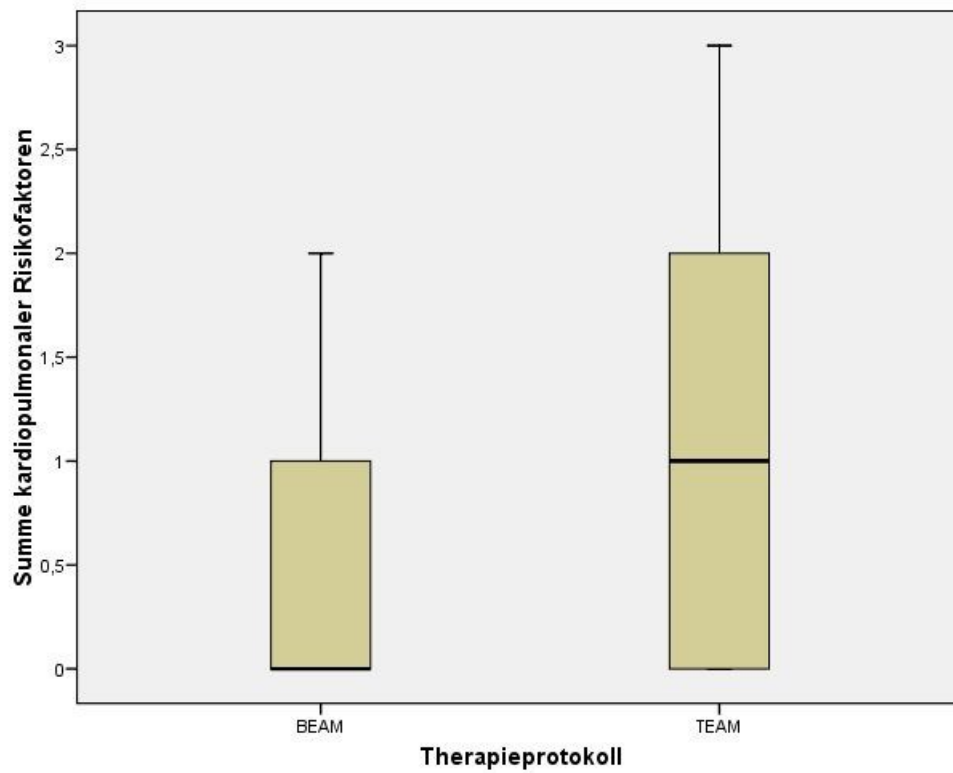


Abbildung 1: Verteilung RF-ES(KP) auf die beiden Therapiegruppen ( $p=0,084$ ).

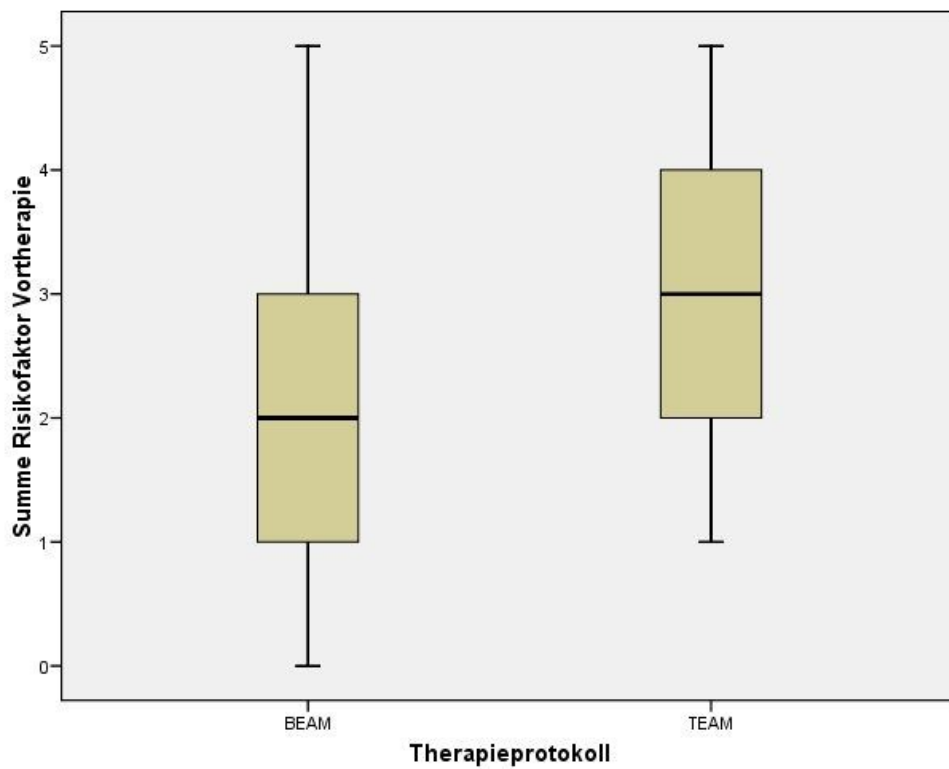


Abbildung 2: Verteilung RF-ES(VT) auf die beiden Therapiegruppen ( $p=0,006^*$ ).

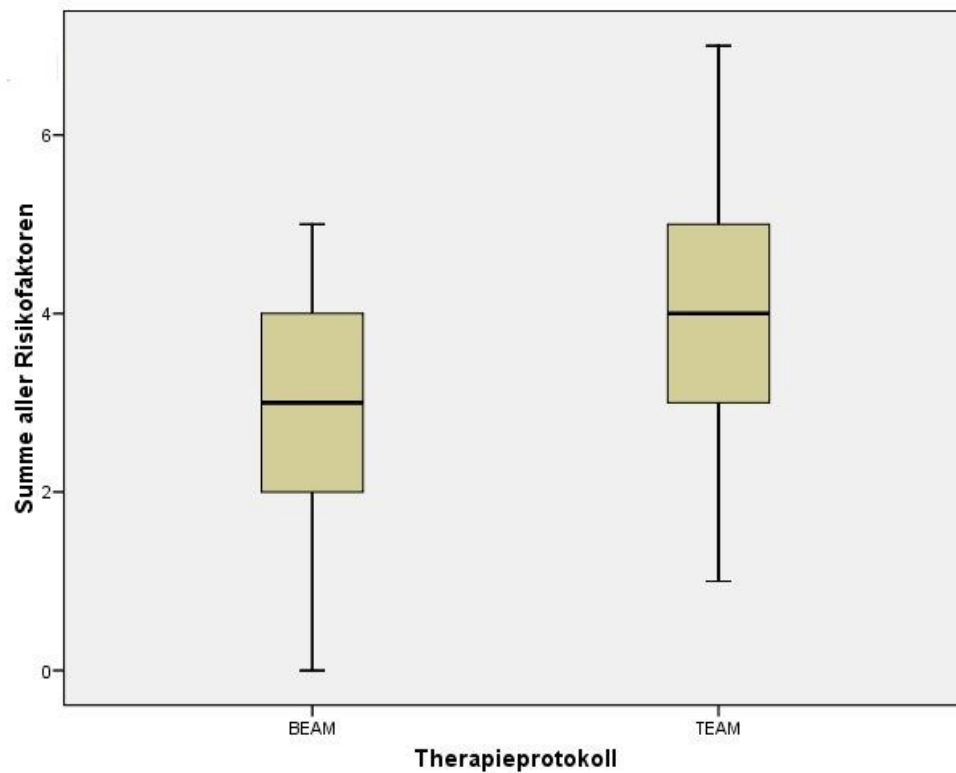


Abbildung 3: Verteilung (RF-ES) auf die beiden Therapiegruppen ( $p=0,001^*$ ).

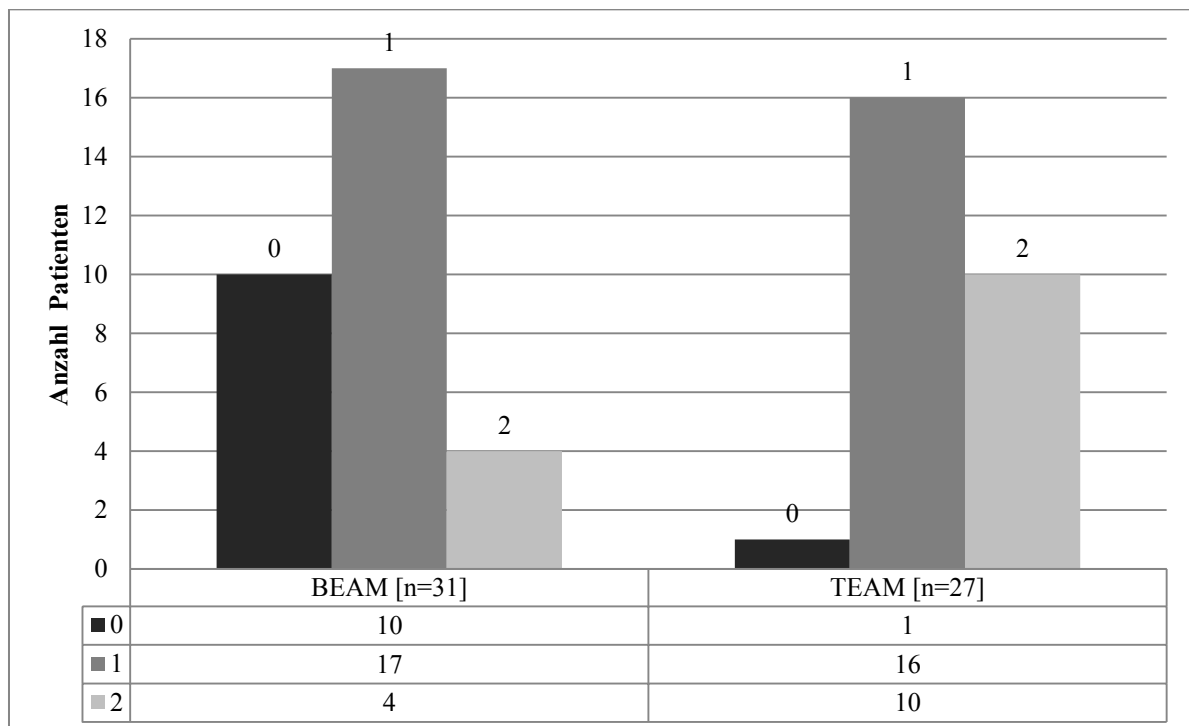


Abbildung 4: Verteilung der Werte des Risikoscores RW [0, 1, 2] auf die Therapiegruppen ( $p=0,008^*$ ).

Mit Ausnahme des Vorliegens einer pulmonalen Diffusionsstörung - mit einem signifikanten Überwiegen in der TEAM-Gruppe - lagen die kardio-pulmonalen Risikofaktoren homogen auf beide Therapiegruppen verteilt. Die Verteilung der Mittelwerte aus den Einzelsummen (0-6) der kardio-pulmonalen Risikofaktoren (RF-ES(KP)) tendierten unter knappem Verfehlen einer statistischen Signifikanz zu höheren Werten in der TEAM Gruppe. Gleiches galt für die Häufigkeit des Risikowertes RW-KP, der in die Berechnung des Risikoscores RW einfluss.

Zwei der sechs Risikofaktoren aus dem Bereich „Vortherapie“ („> 1. Rezidiv“ und „mehr als drei Chemotherapieregime während der Vortherapie“) waren signifikant häufiger in der TEAM-Gruppe zu finden. Die Mittelwerte aus den Einzelsummen (0-6) der „Vortherapie“- Risikofaktoren (RF-ES(VT)) lagen in der TEAM-Gruppe statistisch signifikant höher. Gleiches galt für Häufigkeit des Risikowertes RW-VT.

Höhere Werte der Einzelsummen aus den beiden Blöcken (KP und VT) der Risikofaktoren (RF-ES) und eine deutliche Verteilung des Risikoscores RW zu Ungunsten der TEAM-Gruppe belegten zudem statistisch signifikant das höhere Risikoprofil der Patienten in der TEAM-Gruppe und erlaubten eine quantitative Interpretation dieses Unterschiedes.

#### **5.1.9. Verteilung der Risikoscores und des initialen Remissionsstatus auf Patienten mit einem Morbus Hodgkin und einem Non-Hodgkin-Lymphom**

Weiteren Ergebnissen vorweggreifend sollen hier nun in tabellarischer Form (Tabelle 21 und 22) die beiden Hauptentitätsgruppen (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom) in Bezug auf ihre jeweilige Risikokonstellation dargestellt werden.

Trotz einer insgesamt relativ geringen Fallzahl von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom (n = 14) erschien sowohl die Risikokonstellation insgesamt als auch der Remissionsstatus vor Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation homogen und ohne statistisch signifikante Unterschiede, bezogen auf die beiden Therapiegruppen, verteilt zu sein (Tabelle 21).

Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom und vor der Einleitung der Hochdosischemotherapie bestehender Komplettremission waren in einem deutlich aber nicht statistisch signifikanten Rahmen häufiger in der BEAM-Gruppe vertreten. Auch die Häufigkeit der positiven Risikowerte (RW-KP + VT), die Verteilung des Risikoscores ließen in häufig statistisch signifikantem Ausmaß eine Verteilung des Risikoprofils der



Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom zu Ungunsten des TEAM-Gruppe erkennen (Tabelle 22).

Hodgkin-Lymphom Patienten	BEAM (n=6) [x (% von n)]		TEAM (n=8) [x (% von n)]		ρ
<b>Remissionsstatus vor HDCT</b>					1
CR (n=5)	2 (33,3 %)		3 (37,5 %)		
PR (n=9)	4 (66,7 %)		5 (62,5 %)		
<b>Risikoscores</b>					
RW-KP positiv	1 (16,7 %)		4 (50 %)		0,3
RW-VT positiv	6 (100 %)		7 (87,5 %)		1
<b>RW</b>					0,58
0	0		0		
1	5 (83,3 %)		5 (62,5 %)		
2	1 (16,7 %)		3 (37,5 %)		
	<b>BEAM (n=6)</b>		<b>TEAM (n=8)</b>		
	<b>Mittelwert</b>	<b>95%- Konfidenz- intervall</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>95%- Konfidenz- intervall</b>	
<b>RF-ES</b>	4	3,1-4,9	4,13	3,6-4,7	0,852

**Tabelle 21: Risikoscores und Remissionsgrade bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom.**

Non-Hodgkin-Lymphom Patienten	BEAM (n=25) [x (% von n)]		TEAM (n=19) [x (% von n)]		ρ
<b>Remissionsstatus vor HDCT</b>					0,132
CR (n=11)	9 (36 %)		02 (10,5 %)		
PR (n=30)	15 (60 %)		15 (78,9 %)		
PD (n=3)	1 (4 %)		2 (10,5 %)		
<b>Risikoscores</b>					
RW-KP positiv	14 (56 %)		15 (78,9 %)		0,2
RW-VT positiv	4 (16 %)		10 (52,6 %)		<b>0,02*</b>
<b>RW</b>					<b>0,015*</b>
0	10 (40 %)		1 (5,3 %)		
1	12 (48 %)		11 (57,9 %)		
2	3 (12 %)		7 (36,8 %)		
	<b>BEAM (n=6)</b>		<b>TEAM (n=8)</b>		
	<b>Mittelwert</b>	<b>95%- Konfidenz- intervall</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>95%- Konfidenz- intervall</b>	
<b>RF-ES</b>	2,48	2-3	4,05	3,3-4,8	<b>0,001*</b>

**Tabelle 22: Risikoscores und Remissionsgrad bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom.**

### 5.1.10. Zusammenfassung Patientenkollektiv

Zusammenfassend lag ein Patientenkollektiv mit einer homogenen Verteilung bezüglich Alter, Geschlecht, Entität der Grunderkrankung und gesundheitlichem Allgemeinzustand nach WHO in Bezug auf die beiden zu vergleichenden Therapiegruppen vor. Bezogen auf die Intensität der Vortherapien, den Remissionsgrad und die Verteilung der Risikofaktoren lag jedoch zu Ungunsten der TEAM-Gruppe eine heterogene Verteilung vor. In der Differenzierung auf die beiden Hauptlymphomentitäten konnte diese heterogene Verteilung für Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom stellenweise statistisch signifikant nachgewiesen werden, während Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom homogen verteilt erschienen.

## 5.2. Transplantationsdaten und Toxizitäten

### 5.2.1. Transplantation von Knochenmark und peripher gewonnenen Stammzellen

Nach Fehlschlagen einer peripheren Stammzellaservation erfolgte die autologe Stammzelltransplantation bei insgesamt fünf Patienten (8,6 %) nach vorheriger operativer Knochenmarkentnahme. Zwei dieser Patienten wurden in der BEAM-Gruppe behandelt und machten dort einen prozentualen Anteil von 6,5 % (2/31) aus. Drei Patienten wurden nach dem TEAM-Protokoll behandelt und machten in dieser Gruppe einen Anteil von 11,1 % (3/27) aus. Die Verteilung zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,53 keinen statistisch signifikanten Unterschied.

### 5.2.2. CD<sub>34</sub>-Gehalt der Transplantate

Die Menge der transplantierten CD<sub>34</sub>-positiven Zellen pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG) der Patienten lag im Durchschnitt bei  $3,1 \times 10^6$  CD<sub>34</sub>-positive Zellen/kgKG. Minimal wurden  $0,6 \times 10^6$  CD<sub>34</sub>-positive Zellen/kgKG und maximal  $6,2 \times 10^6$  CD<sub>34</sub>-positive Zellen/kgKG (Standardabweichung:  $1,33 \times 10^6$  CD<sub>34</sub>-positive Zellen/kgKG) transplantiert. Ohne den Nachweis einer statistischen Signifikanz ( $p=0,137$ ) lag die Anzahl der transplantierten Stammzellen in der BEAM-Gruppe mit  $3,33 \times 10^6$  CD<sub>34</sub>-positiven Zellen/kgKG tendenziell höher als in der TEAM-Gruppe, in der im Durchschnitt  $2,81 \times 10^6$  CD<sub>34</sub>-positive Zellen/kgKG transplantiert wurden (Tabelle 23).

Protokoll	Anzahl CD <sub>34</sub> -positiver Zellen zur autologen Stammzelltransplantation [ $\times 10^6$ / kgKG]			
	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	Minimum	Maximum
BEAM	3,33	2,8-3,9	0,84	6,2
TEAM	2,81	2,3-3,3	0,60	6,0

Tabelle 23: Anzahl CD<sub>34</sub>-positiver Zellen zur autologen Stammzelltransplantation ( $p = 0,137$ ).

### 5.2.3. Leukopenie

Die Dauer der Leukopeniephase nach Chemotherapie wird tabellarisch in Tabelle 24 dargestellt.

Leuko- zyten [Gpt/l]	Erster Anstieg der Leukozyten > 1 beziehungsweise 0,5 Gpt/l [Tage nach autologer Stammzelltransplantation]							p
	Gesamt (n=58)	BEAM (n=31)			TEAM (n=27)			
	MW	MW	95%-KI	Standard- abweichung	MW	95%-KI	Standard- abweichung	
> 1	9,6	8,8	8,2-9,4	1,56	10,6	9,3-11,8	3,1	0,002*
> 0,5	9,3	8,5	8,0-9,0	1,46	10,2	9,0-11,4	3,1	0,006*

**Tabelle 24: Hämatopoetische Rekonstitution, Leukozyten (MW=Mittelwert, KI=Konfidenzintervall).**

Mit statistischer Signifikanz ( $p = 0,002$  beziehungsweise  $0,006$  für einen Anstieg  $> 0,5$  Gpt/l) lag die leukozytäre Regeneration nach einer myeloablativen Chemotherapie nach dem TEAM-Protokoll um etwa einen Tag über der Dauer der Leukopeniephase in der Gruppe nach dem BEAM-Protokoll.

### 5.2.4. Zeit bis zur thrombozytären Regeneration

Im Durchschnitt 12,7 Tage (7 - 25 Tage) nach autologer Stammzelltransplantation konnte der erste thrombozytäre Anstieg über 20 Gpt/l im Gesamtkollektiv verzeichnet werden, der nicht durch eine Transfusion induziert wurde. Nach einer myeloablativen Chemotherapie nach dem BEAM-Protokoll lag dieser Zeitraum bei durchschnittlich 12,5 Tagen (7 - 25 Tage), bei Patienten, die nach dem TEAM-Protokoll behandelt wurden bei durchschnittlich 12,9 (9 - 24 Tage) Tagen. Die Differenz von 0,4 Tagen zeigte in der statistischen Auswertung mit einem  $p$ -Wert von 0,17 keine Signifikanz (Tabelle 25).

Thrombo- zyten [Gpt/l]	Erster eigenständiger Anstieg der Thrombozyten > 20 Gpt/l [Tage nach autologer Stammzelltransplantation]							ρ
	Gesamt (n=58)	BEAM (n=31)			TEAM (n=27)			
	MW	MW	95%-KI	Standard- abweichung	MW	95%-KI	Standard- abweichung	
> 20	12,7	12,5	11,3-13,7	3,38	12,9	11,7-14,1	2,86	0,17

**Tabelle 25: Hämatopoetische Rekonstitution, Thrombozyten (MW=Mittelwert, KI=Konfidenzintervall).**

### 5.2.5. Transfusionshäufigkeit

Die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) und Thrombozytenkonzentrate (TK) werden in Tabelle 26 als Mittelwerte der Absolutzahlen zusammen mit dem 95%igen Konfidenzintervall und dem jeweiligen  $p$ -Wert zur Beurteilung der statistischen Signifikanz zu den Zeitpunkten +14 Tage und +30 Tage nach autologer Stammzelltransplantation angegeben.

Nach den vorliegenden Daten erschienen die Transfusionshäufigkeiten in beiden Therapiegruppen äquivalent verteilt, mit einem zu beobachtenden Trend hin zu einer erhöhten Transfusionshäufigkeit in der TEAM-Gruppe.

Transfusion	BEAM (n=31) [95%-Konfidenzintervall]	TEAM (n=27) [95%-Konfidenzintervall]	$p$ -Wert
TK im Mittel bis Tag +14	4,26 [3,32-5,2]	4,73 [3,38-6,09]	0,672
TK im Mittel bis Tag +30	4,39 [3,23-5,55]	5,27 [3,37-7,17]	0,591
EK im Mittel bis Tag +14	4,32 [3,33-5,31]	4,15 [3,31-5]	0,796
EK im Mittel bis Tag +30	4,42 [3,39-5,45]	4,46 [3,48-5,44]	0,884

**Tabelle 26: Vergleich der Transfusionshäufigkeit.**

### 5.2.6. Akuttoxizitäten während der myeloablativen Hochdosischemotherapie

Unter der Therapie nach dem BEAM-Protokoll traten neun (29 %) akute klinische Reaktionen im Sinne von Akuttoxizitäten auf, die alle am Tag -6 zeitlich mit der Infusion des BCNU in Verbindung gebracht werden konnten. Dreimalig traten passagere supraventrikuläre Tachykardien auf, die einmalig auch mit einer hypertensiven Dysregulation einhergingen. Zweimalig kam es zu akutem und wiederholtem Erbrechen trotz üblicher Prämedikation. In einem Fall kam es zu einer hypotensiven Dysregulation verbunden mit einem transientem erythematösen Flush. Einmalig trat unter der Infusion von BCNU ein generalisierter Krampfanfall ohne anamnestische Hinweise auf das Vorbestehen einer erniedrigten epileptogenen Krampfschwelle auf. Einmalig wurde eine subjektiv belastende innere Unruhe mit Kopfschmerzen beschrieben. Ein Patient entwickelte einen akuten Reizhusten verbunden mit einer Konjunktivitis und Rhinitis. Insgesamt ließen sich die beschriebenen akuten Nebenwirkungen gut kontrollieren und durch den gezielten Einsatz von Gegenmaßnahmen (antiallergische Medikation, Volumengabe, bradykardisierende Medikamente, antihypertensive Medikation und

Benzodiazepingabe bei Krampfanfall) therapieren. Alle Symptome waren reversibel und dauerten maximal über zwei Stunden an. Unter der Hochdosischemotherapie nach dem TEAM-Protokoll trat als unerwartete Akuttoxizität einmalig ein Erythem (ohne weitere klinische Symptomatik) am Tag -6 auf, welches sich während der nächsten 48 Stunden wieder komplett zurück bildete.

### **5.2.7. Organtoxizitäten nach myeloablativer Hochdosischemotherapie**

Die Bewertung der Organtoxizitäten nach der myeloablativen Hochdosischemotherapie erfolgte nach den Empfehlungen zur Toxizitätsbewertung des National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA („Common Toxicity Criteria“ (CTC)). Die angegebenen Einteilungsgrade 0-4 beschreiben anhand festgelegter Kriterien die Ausprägung der toxischen Organveränderungen:

- Grad 0: keine
- Grad 1: gering
- Grad 2: mäßig
- Grad 3: ausgeprägt
- Grad 4: lebensbedrohlich

Da alle Patienten dieser Studie neutropenisches Fieber nach der myeloablativen Hochdosischemotherapie entwickelten, wurde zur genaueren Einteilung der infektiologischen Komplikation den CTC-Kriterien nicht gefolgt, sondern wie nachfolgend angegeben eingeteilt:

- Grad 0: kein Fieber im Verlauf
- Grad 1: Entwicklung von Fieber/eines Infektes ohne therapeutische Konsequenz
- Grad 2: Entwicklung von Fieber und Einsatz einer kalkulierten antibiotischen Therapie (siehe Kapitel 4.1.1.).
- Grad 3: systemic inflammatory response syndrome (SIRS), Notwendigkeit des Einsatzes von Katecholaminen, Verlegung auf die internistische Intensivstation der Friedrich-Schiller-Universität Jena.
- Grad 4: Notwendigkeit einer Intubation und maschinellen Beatmung im Rahmen eines septischen Krankheitsbildes.

Eine zusammenfassende Darstellung zeigt Tabelle 27. Ein Patient aus der TEAM-Gruppe musste am Tag +5 nach durchgeführter autologer Stammzelltransplantation aufgrund von ventrikulären Herzrhythmusstörungen auf die Intensivstation verlegt werden und verstarb dort unter dem Bild eines Sepsis induzierten Multiorganversagens. Aufgrund der nicht standardisierten Dokumentationsfortführung auf der Intensivstation konnte für diesen Patienten nicht in allen Punkten der Toxizitätsbewertung ausreichende Informationen retrograd gewonnen werden, so dass die Patientenzahl der TEAM-Gruppe uneinheitlich mit entweder 26 oder 27 angegeben wird.

Zur Differenzierung zwischen leichter (Grad 0-2) und schwerer (Grad 3-4) Ausprägung der Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien wurden die Gruppen in diesem Sinne zusammengefasst und ausgewertet.

Zusammenfassend erscheint die Verteilung der Toxizitäten im Rahmen ihrer Ausprägung homogen verteilt. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

#### **5.2.8. Zusammenfassung der Transplantationsdaten**

Eine Therapie nach dem BEAM-Protokoll war mit einem deutlich höheren Anteil an auftretenden und zum Teil klinisch schwerwiegenden akuten Reaktionen toxischer Genese unter der Gabe von BCNU verbunden.

Während sich in Bezug auf die thrombozytäre Regeneration und Transfusionshäufigkeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen herausarbeiten ließen, war die Phase der Leukopenie (Leukozyten  $< 1$  Gpt/l beziehungsweise  $< 0,5$  Gpt/l) nach myeloablativer Konditionierung nach dem TEAM-Protokoll mit einem statistisch signifikanten Ergebnis um durchschnittlich einen Tag verlängert.

Organtoxizitäten im Anschluss an die Hochdosischemotherapie lagen in Ausprägung und Häufigkeit auf beide Therapiegruppen homogen verteilt vor.

Organtoxizität	BEAM (n=31) [x (% von n)]	TEAM (n=26) (**n=27) [x (% von n)]	p
<b>Kardiologische Toxizität</b>			0,535
Grad 0	8 (25,7 %)	11 (40,7 %)**	
Grad 1	15 (48,7 %)	8 (29,6 %)**	
Grad 2	4 (12,8 %)	3 (11,2 %)**	
Grad 3	4 (12,8 %)	4 (14,8 %)**	
Grad 4	0	1 (3,7 %)**	
<b>Kardiologische Toxizität (Zusammenfassung)</b>			0,72
Grade 0-2	27 (87,1 %)	22 (81,5 %)	
Grade 3-4	4 (12,9 %)	5 (18,5 %)	
<b>Dermatologische Toxizität</b>			0,744
Grad 0	25 (80,6 %)	20 (76,9 %)	
Grad 1	5 (16,2 %)	4 (15,5 %)	
Grad 2	0	1 (3,8 %)	
Grad 3	1 (3,2 %)	1 (3,8 %)	
Grad 4	0	0	
<b>Dermatologische Toxizität (Zusammenfassung)</b>			1
Grade 0-2	30 (96,8 %)	25 (96,2 %)	
Grade 3-4	1 (3,2 %)	1 (3,8 %)	
<b>Gastrointestinale Toxizität</b>			0,537
Grad 0	1 (3,2 %)	2 (7,7 %)	
Grad 1	1 (3,2 %)	3 (11,5 %)	
Grad 2	12 (38,7 %)	7 (26,9 %)	
Grad 3	5 (16,2 %)	6 (23,1 %)	
Grad 4	12 (38,7 %)	8 (30,8 %)	
<b>Gastrointestinale Toxizität (Zusammenfassung)</b>			1
Grade 0-2	14 (45,2 %)	12 (46,2 %)	
Grade 3-4	17 (54,8 %)	14 (53,8 %)	
<b>Übelkeit</b>			0,413
Grad 0	0	3 (11,5 %)	
Grad 1	14 (45,2 %)	10 (38,5 %)	
Grad 2	9 (29 %)	6 (23,2 %)	
Grad 3	8 (25,8 %)	7 (26,8 %)	
Grad 4			
<b>Übelkeit (Zusammenfassung)</b>			1
Grade 0-2	23 (74,2 %)	19 (73,1 %)	
Grade 3-4	8 (25,8 %)	7 (26,9 %)	
<b>Erbrechen</b>			0,612
Grad 0	5 (16,1 %)	8 (30,8 %)	
Grad 1	8 (25,8 %)	5 (19,2 %)	
Grad 2	16 (51,7 %)	10 (38,5 %)	
Grad 3	1 (3,2 %)	1 (3,8 %)	
Grad 4	1 (3,2 %)	2 (7,7 %)	
<b>Erbrechen (Zusammenfassung)</b>			0,65
Grade 0-2	29 (93,5 %)	23 (88,5 %)	
Grade 3-4	2 (6,5 %)	3 (11,5 %)	

Tabelle 27: Verteilung der Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien Seite 1v2.

Organtoxizität	BEAM (n=31) [x (% von n)]	TEAM (n=26) (**n=27) [x (% von n)]	p
<b>Diarrhoe</b>			0,138
Grad 0	6 (19,4 %)	9 (34,6 %)	
Grad 1	11 (35,5 %)	5 (19,2 %)	
Grad 2	8 (25,8 %)	4 (15,4 %)	
Grad 3	1 (3,2 %)	5 (19,3 %)	
Grad 4	5 (16,1 %)	3 (11,5 %)	
<b>Diarrhoe (Zusammenfassung)</b>			0,37
Grade 0-2	25 (80,6 %)	18 (69,2 %)	
Grade 3-4	6 (19,4 %)	8 (30,8 %)	
<b>Mukositis</b>			0,906
Grad 0	3 (9,7 %)	2 (7,7 %)	
Grad 1	1 (3,2 %)	0	
Grad 2	15 (48,4 %)	13 (50 %)	
Grad 3	5 (16,1 %)	4 (15,4 %)	
Grad 4	7 (22,6 %)	7 (26,9 %)	
<b>Mukositis (Zusammenfassung)</b>			0,79
Grade 0-2	19 (61,3 %)	15 (57,7 %)	
Grade 3-4	12 (38,7 %)	11 (42,3 %)	
<b>Hepatische Toxizität</b>			0,215
Grad 0	28 (90,3 %)	23 (88,5 %)	
Grad 1	3 (9,7 %)	1 (3,8 %)	
Grad 2	0	2 (7,7 %)	
Grad 3	0	0	
Grad 4	0	0	
<b>Pulmonale Toxizität</b>			0,216
Grad 0	29 (93,5 %)	21 (80,8 %)	
Grad 1	2 (6,5 %)	3 (11,5 %)	
Grad 2	0	2 (7,7 %)	
Grad 3	0	0	
Grad 4	0	0	
<b>Infektion</b>			0,23
Grad 0	0	0	
Grad 1	0	0	
Grad 2	29 (93,5 %)	26 (96,3 %)**	
Grad 3	2 (6,5 %)	0	
Grad 4	0	1 (3,7 %)**	
<b>Zentralnervöse Toxizität</b>			1
Grad 0	30 (96,8 %)	26 (100 %)	
Grad 1	1 (3,2 %)	0	
Grad 2	0	0	
Grad 3	0	0	
Grad 4	0	0	
<b>Ophthalmologische Toxizität</b>			1
Grad 0	30 (96,8 %)	26 (100 %)	
Grad 1	1 (3,2 %)	0	
Grad 2	0	0	
Grad 3	0	0	
Grad 4	0	0	

Tabelle 27: Verteilung der Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien Seite 2v2.



### 5.3. Verlauf nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation

#### 5.3.1. Remissionsstatus nach autologer Stammzelltransplantation

Tabelle 28 stellt im Vergleich zum Staging-Befund vor der Hochdosischemotherapie die entsprechenden Befunde nach erfolgter myeloablativer Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation bezüglich der Patienten dar, von denen entsprechende Daten zu eruieren waren. Mit „no-change“ (NC) wird eine fehlende bildgebende Größenänderung der vorbekannten Manifestationen der Grunderkrankung beschrieben. Wie bereits in Kapitel 5.1.7 stehen „CR“ für eine komplette Remission und „PR“ für eine partielle Remission der Grunderkrankung. Ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung („PD“) unter Anwendung einer Hochdosischemotherapie nach dem BEAM- oder TEAM-Protokoll mit autologer Stammzelltransplantation konnte in keinem Fall gesehen werden.

Leider konnte bei vier Patienten (drei Patienten aus der TEAM-Gruppe, ein Patient aus der BEAM-Gruppe) der Remissionsgrad nach der durchgeführten autologen Stammzelltransplantation nicht eruiert werden. Alle vier Patienten hatten vor der Hochdosischemotherapie keine Komplettremission erreicht.

Die Rate der kompletten Remissionen in Betrachtung der Gesamtgruppe konnte von initial 27,5 % (16 Patienten) auf 63,7 % (37 Patienten) erhöht werden. Dieser Anstieg um 36,2 % im Gesamtkollektiv konnte im Bereich der BEAM-Gruppe deutlicher nachgewiesen werden. Hier stieg der Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission von initial 35,5 % (11 Patienten) um 45,1 % auf 80,6 % (25 Patienten). Unter den Patienten der TEAM-Gruppe konnte der Anteil der kompletten Remission um 25,9 % von initial 18,5 % (5 Patienten) auf 44,4 % (12 Patienten) gesteigert werden (Tabelle 28).

Remissionsgrad vor Hochdosischemotherapie	Gesamt (n = 58) [x (% von n)]	BEAM (n = 31) [x (% von n)]	TEAM (n = 27) [x (% von n)]
CR	16 (27,5 %)	11 (35,5 %)	5 (18,5 %)
PR	39 (67,3 %)	19 (61,3 %)	20 (74,1 %)
PD	3 (5,2 %)	1 (3,2 %)	2 (7,4 %)
Remissionsgrad nach Hochdosischemotherapie	Gesamt (n = 58) [x (% von n)]	BEAM (n = 31) [x (% von n)]	TEAM (n = 27) [x (% von n)]
CR	37 (63,7 %)	25 (80,7 %)	12 (44,4 %)
PR	12 (20,8 %)	4 (12,9 %)	8 (29,7 %)
NC (aus initialer PR)	4 (6,9 %)	0	4 (14,8 %)
NC (aus initialer PD)	1 (1,7 %)	1 (3,2 %)	0
<i>Nicht eruierbar</i>	4 (6,9 %)	1 (3,2 %)	3 (11,1 %)

**Tabelle 28: Remissionsgrade vor und nach der Hochdosischemotherapie.**

Unter den 42 Patienten (72,5 % aller Patienten), die vor der Einleitung der Hochdosischemotherapie keine komplette Remission erreicht hatten, war es möglich nach der Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation bei 78,6 % (33 Patienten) eine weitere Intensivierung der Remission (komplett oder partiell) zu induzieren. Es konnte bei 50 % (21 Patienten) dieser Patienten durch die Hochdosistherapie eine komplette Remission erreicht werden. Bei 12 Patienten (28,6 %) der eben genannten Gruppe konnte die initiale Remission im Sinne einer PR vertieft werden. Tabelle 29 zeigt zusätzlich den remissionsinduzierenden Effekt der einzelnen Therapiegruppen unter anderem in Beziehung zu den Lymphomentitäten (Hodgkin-Lymphom versus Non-Hodgkin-Lymphom) und bezieht sich auf Patienten ohne initiale Komplettremission.

<b>Remissionsstatus nach autologer Stammzelltransplantation bei nicht vorhandener, initialer Komplettremission (4 Patienten nicht auswertbar)</b>	<b>Gesamt (n=42) [x (% von n)]</b>	<b>BEAM (n=20) [x (% von n)]</b>	<b>TEAM (n=22) [x (% von n)]</b>	<b>p</b>
<b>CR</b>	21 (50 %)	14 (70 %)	7 (31,8 %)	0,065
<b>PR</b>	12 (28,6 %)	4 (20 %)	8 (36,4 %)	
<b>CR + PR (induzierte Remission)</b>	<b>33 (78,6 %)</b>	<b>18 (90 %)</b>	<b>15 (68,2 %)</b>	
<b>NC</b>	5 (11,9 %)	1 (5 %)	4 (18,2 %)	
<b>nicht eruierbar</b>	4 (9,5 %)	1 (5 %)	3 (13,6 %)	
<b>Hodgkin-Lymphome</b>	<b>Gesamt (n=9) [x (% von n)]</b>	<b>BEAM (n=4) [x (% von n)]</b>	<b>TEAM (n=5) [x (% von n)]</b>	<b>p</b>
<b>CR</b>	5 (55,6 %)	4 (100 %)	1 (20 %)	0,056
<b>PR</b>	3 (33,3 %)	0	3 (60 %)	
<b>CR + PR (induzierte Remission)</b>	<b>8 (88,9 %)</b>	<b>4 (100 %)</b>	<b>4 (80 %)</b>	
<b>NC</b>	1 (11,1 %)	0	1 (20 %)	
<b>nicht eruierbar</b>	0	0	0	
<b>Non-Hodgkin-Lymphome</b>	<b>Gesamt (n=33) [x (% von n)]</b>	<b>BEAM (n=16) [x (% von n)]</b>	<b>TEAM (n=17) [x (% von n)]</b>	<b>p</b>
<b>CR</b>	16 (48,5 %)	10 (62,4 %)	6 (35,3 %)	0,354
<b>PR</b>	9 (27,3 %)	4 (25 %)	5 (29,5 %)	
<b>CR + PR (induzierte Remission)</b>	<b>25 (75,8 %)</b>	<b>14 (87,4 %)</b>	<b>11 (64,7 %)</b>	
<b>NC</b>	4 (12,1 %)	1 (6,3 %)	3 (17,6 %)	
<b>Nicht eruierbar</b>	4 (12,1 %)	1 (6,3 %)	3 (17,6 %)	

**Tabelle 29: Induzierte Remissionen bei Patienten mit fehlender initialer Komplettremission.**

### 5.3.2. Therapieassoziierte Mortalität

Innerhalb der ersten 100 Tage nach Einleitung der myeloablativen Chemotherapie verstarb ein Patient. Dieser 58-jährige Patient wurde mit einem therapierefraktären Rezidiv eines diffus-großzelligen-B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms zur interventionellen Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation aufgenommen. Bereits

vor Einleitung der myeloablativen Chemotherapie war eine antibiotische Kombinationstherapie bei progredienten pulmonalen Infiltraten notwendig.

Nach der initialen Therapie (CHOP-Protokoll) und konsolidierender Milzbestrahlung bei vorhandenen Restbefunden wurde eine über 15 Monate anhaltende komplette Remission erreicht. Nach der Diagnose des Rezidivs wurde eine Salvagetherapie nach dem DexamBEAM-Protokoll eingeleitet. Aufgrund wiederholter Krankheitsprogressionen und nur jeweils kurzfristigem Ansprechen der Therapie wurden bis zur Einleitung der myeloablativen Hochdosischemotherapie fünf Kurse nach dem DexamBEAM-Protokoll durchgeführt. Aufgrund vorhandener pulmonaler Infiltrate, der intensiven Vortherapien mit einer bereits applizierten BCNU-Kumulativdosis von  $5 \times 60 \text{ mg/m}^2$  wurde eine Hochdosischemotherapie nach dem TEAM-Protokoll durchgeführt.

Am Tag +5 traten erstmalig ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf, die die weitere intensivmedizinische Betreuung des Patienten notwendig machten. Zu diesem Zeitpunkt bestand zusätzlich bereits eine höhergradige Herzinsuffizienz mit konsekutiver Volumenverteilungsstörung sowie eine eskalierte antiinfektiöse Therapie unter dem Einsatz von Imipenem, Vancomycin und liposomal verkapseltem Amphotericin B.

Am Tag +7 nach autologer Stammzelltransplantation verstarb der Patient unter dem Bild eines septischen Multiorganversagens. In der durchgeführten Obduktion wurde diese Diagnose bestätigt.

### **5.3.3. Progressionsfreies Überleben**

Ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung, beziehungsweise ein erneutes Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums wurde für 24 Patienten (41,4 %) dokumentiert. Die hierzu erstellte Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 5) zeigte ein fehlendes weiteres Absinken der Kurve und die Stabilisierung der Progressionswahrscheinlichkeit ab dem 49. Monat, vier Jahre nach Einleitung der Hochdosischemotherapie, auf einer Höhe von etwa 44 %. 62,5 % der Rezidive (15 Fälle) waren allein in den ersten sechs Monaten zu verzeichnen. Nach Ablauf der ersten zwei Jahre waren 88 % der Krankheitsrückfälle bereits eingetreten.

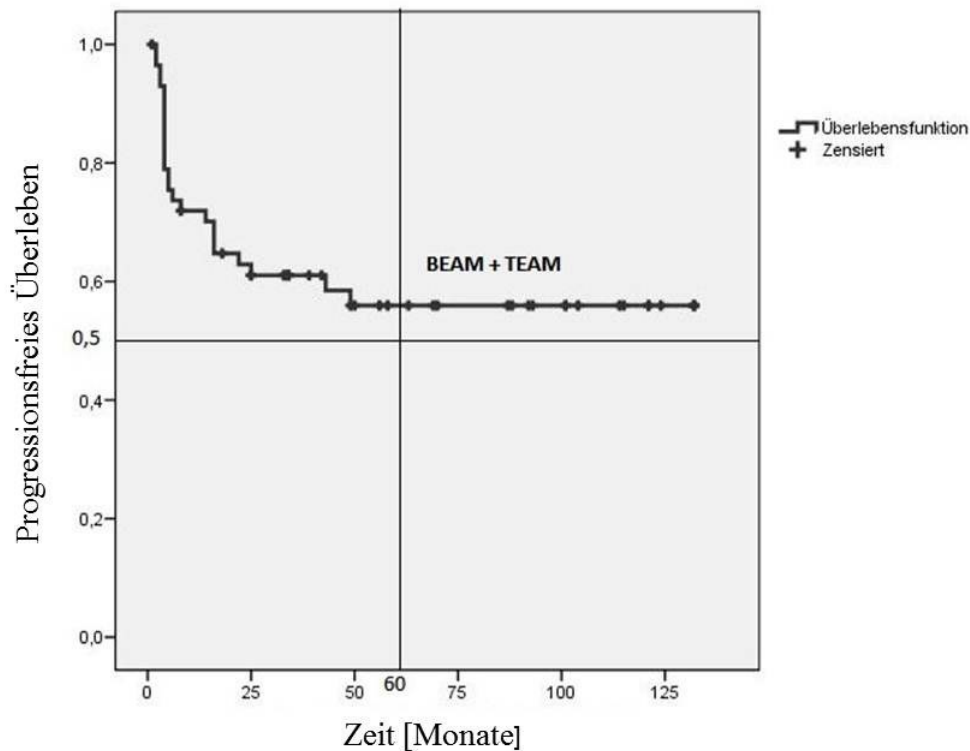


Abbildung 5: Kaplan-Meier, progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektives.

In der BEAM-Gruppe trat bei 35,5 % (11 Patienten) und in der TEAM-Gruppe bei 48,1 % (13 Patienten) der Patienten ein Rezidiv auf. Der beobachtete Trend zu einem höheren Anteil an Rezidiven im Bereich der TEAM-Gruppe zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,43 keine statistische Signifikanz (Tabelle 30).

Gruppe	Rezidive			$p$
	Gesamt [x (% von n)]	BEAM [x (% von Rezidiven)]	TEAM [x (% von Rezidiven)]	
<b>Alle (n=58)</b>	<b>24 (41,4 %)</b>	<b>11 (45,8 %)</b>	<b>13 (54,2 %)</b>	<b>0,43</b>
CR (n=16)	2 (12,5 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1
PR (n=39)	21 (53,8 %)	9 (42,9 %)	12 (57,1 %)	0,53
PD (n=3)	1 (33,3 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	0,33
<b>NHL (n=44)</b>	<b>20 (45,5 %)</b>	<b>11 (55 %)</b>	<b>9 (45 %)</b>	<b>0,83</b>
NHL und CR (n=11)	1 (9,1 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1
NHL und PR (n=30)	18 (60 %)	9 (50 %)	9 (50 %)	1
NHL und PD (n=3)	1 (33,3 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	0,33
<b>HD (n=14)</b>	<b>4 (28,6 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>4 (100 %)</b>	<b>0,09</b>
Hodgkin und CR (n=5)	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	1
Hodgkin und PR (n=9)	3 (33,3 %)	0 (0 %)	3 (100 %)	0,17

Tabelle 30: Erneuter Krankheitsprogress bezogen auf den Remissionsgrad vor HDCT und Lymphomentität.

In der Unterdifferenzierung nach dem erreichten Remissionsgrad vor dem Start der Hochdosischemotherapie ließ sich keine statistisch signifikante Unterscheidung zwischen der BEAM- und TEAM-Gruppe darstellen.

Ebenfalls kein statistisch signifikant unterschiedliches Verhalten konnte bezüglich des progressionsfreien Überlebens in Betrachtung der Untergruppe von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom gesehen werden.

In der Subgruppe von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom, insbesondere bei nicht erreichter kompletten Remission vor der Hochdosischemotherapie, fällt ein deutlicher Trend hin zu einem erhöhten Rückfallrisiko in der TEAM-Gruppe auf. Bei sehr geringer Fallzahl wird eine statistische Signifikanz hier nicht erreicht.

Die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines erneuten Krankheitsfortschreiten und dem entsprechenden Zeitintervall werden in den nachfolgenden Abbildungen 6 - 8 in Form der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier (Kaplan und Meier 1958) mit separatem Vergleich der beiden Therapiegruppen und Krankheitsentitäten differenziert dargestellt.

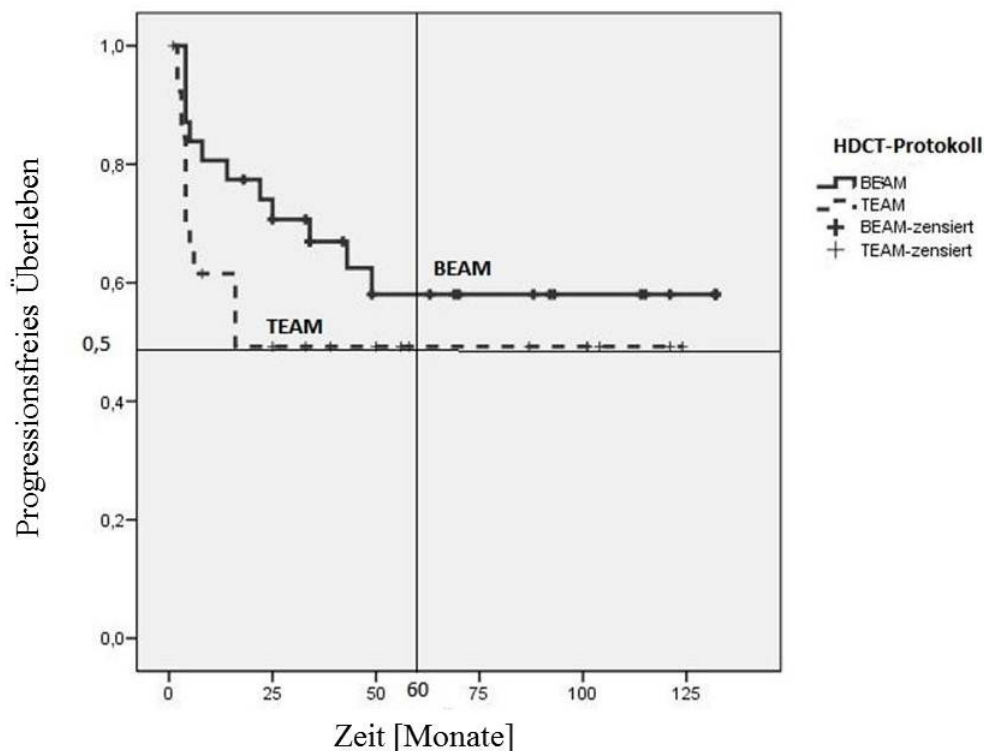


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben bezogen auf die Grundgesamtheit ( $\rho=0,21$ ).

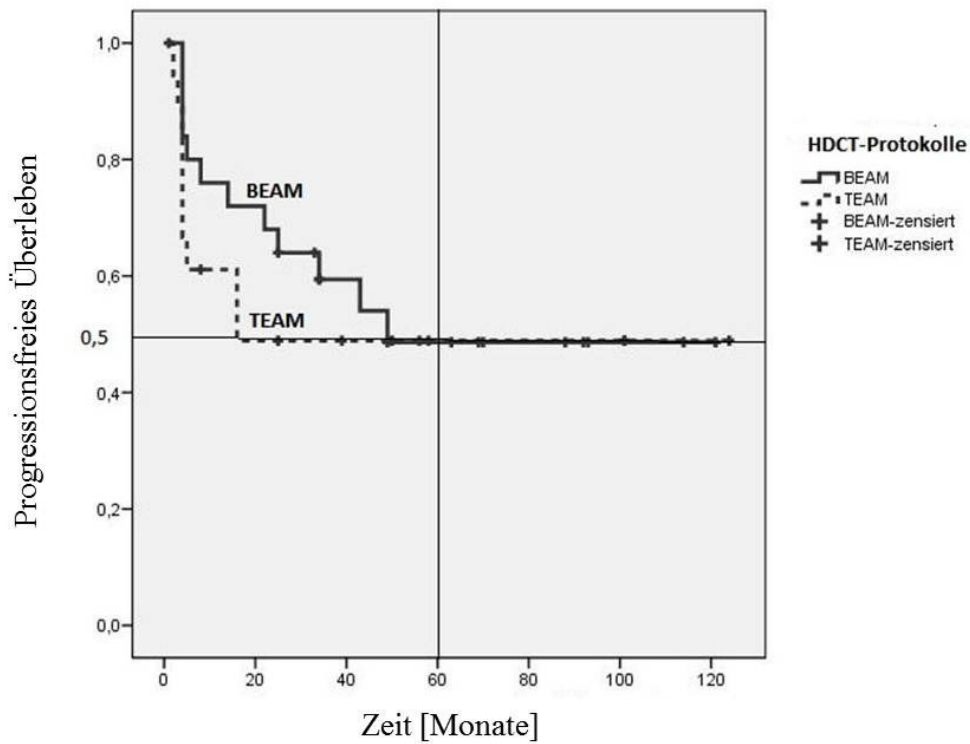


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben bezogen auf alle NHL-Patienten ( $\rho=0,565$ ).

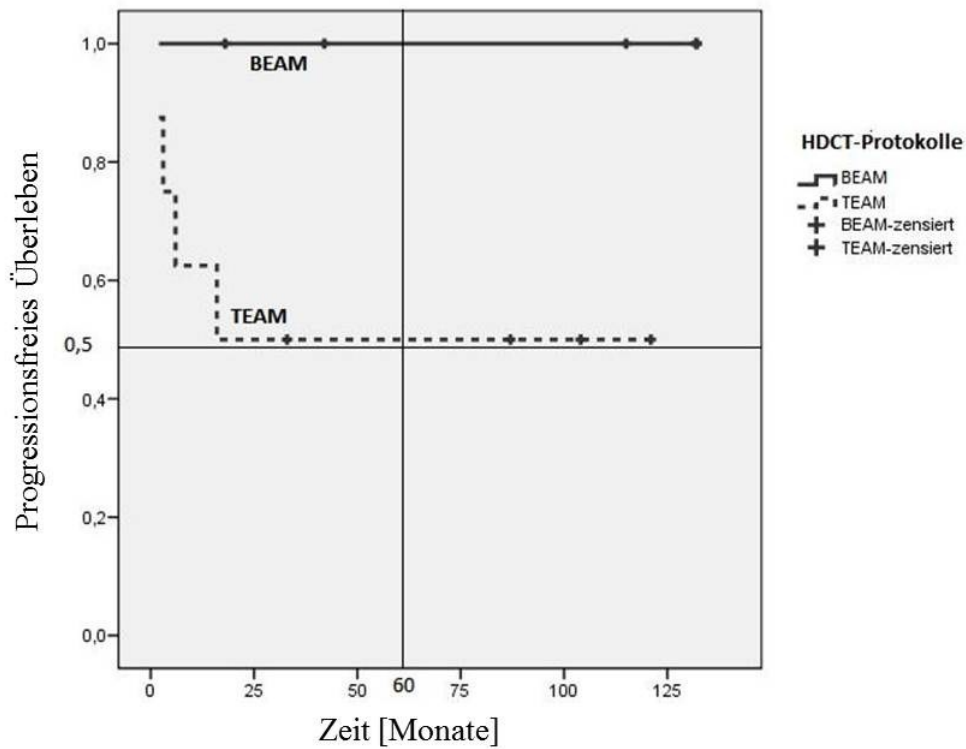


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben bezogen auf alle Hodgkin-Lymphom Patienten ( $\rho=0,052$ ).

In Bezug auf das Gesamtkollektiv konnte ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz, mit Darstellung eines rezidivfreien Überlebens von 61 % in der BEAM-Gruppe und 49 % in der TEAM-Gruppe, ein Trend zur geringeren Progressionswahrscheinlichkeit in der Therapiegruppe nach dem BEAM-Protokoll dargestellt werden. Der Median mit 50 % Krankheitsrückfällen wurde in der TEAM-Gruppe nach 16 Monaten erreicht (Abbildung 6).

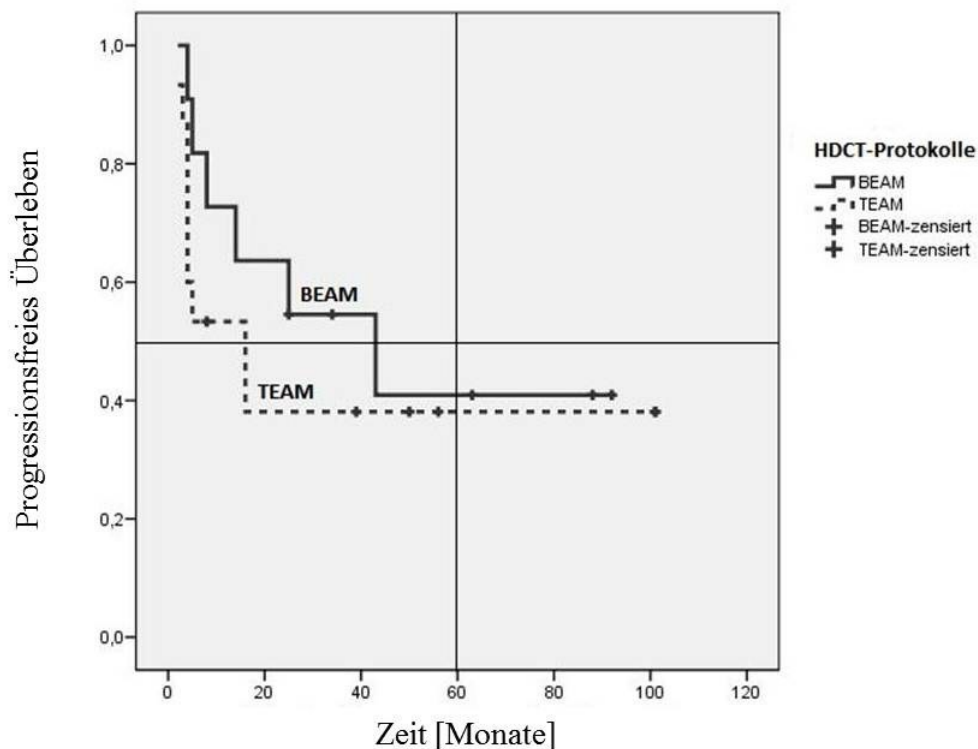
Für die Untergruppe der Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom als Grunderkrankung schienen sich die Kurven im Bereich des Medians (ebenfalls statistisch nicht signifikant) anzunähern (Abbildung 7).

Auch in den Kaplan-Meier-Kurven ließ sich sowohl das im Allgemeinen frühere Auftreten einer Krankheitsprogression in der TEAM-Gruppe, als auch der höhere Rezidivanteil von Patienten mit einem Morbus Hodgkin in der TEAM-Gruppe darstellen (Abbildung 8). Im durchgeführten log-Rank-Test verfehlte diese Beobachtung mit einem  $p$ -Wert von 0,052 knapp den Bereich der statistischen Signifikanz.

Aufgrund der Heterogenität der beiden Therapiegruppen bezüglich der Risikofaktorverteilung und der zuvor dargestellten, zum Teil signifikanten Risikoerhöhung bezüglich eines Rezidives von Morbus Hodgkin Patienten in der TEAM-Gruppe, wurden abschließend unter Ausschluss aller Morbus Hodgkin Patienten und Nutzung der Clusterzentrenanalyse-Funktion (SPSS) drei Gruppen gebildet. Als definierende Variabel zur Berechnung der Gruppenzugehörigkeit wurde die Summe aus allen Einzelrisikofaktoren (RF-ES) verwendet.

Unter diesen Maßgaben entstanden drei Cluster mit jeweils 2, 16 und 26 Patienten. Cluster 1 enthielt zwei Patienten aus der TEAM-Gruppe mit ausgesprochen hohen RF-ES-Werten. Cluster 2 beinhaltete 16 Patienten (14 Patienten der BEAM-Gruppe und 2 Patienten der TEAM-Gruppe) mit tendenziell niedrigen RF-ES Wert. Cluster 3 umschloss 26 Patienten (11 Patienten aus der BEAM-Gruppe und 15 Patienten aus der TEAM-Gruppe) mit einem RF-ES Wert in mittlerer Höhe. Abbildung 9 stellt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier bezogen auf die Beurteilung der Krankheitsprogression im Sinne eines progressionsfreien Überlebens des Clusters 3 dar. Hier zeigte sich nach circa 45 Monaten ein Angleichen der Überlebenskurven. Ein

statistisch signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf in beiden Therapieregimen konnte mit einem  $p$ -Wert von 0,466 nicht berechnet werden.



**Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben aller Patienten mit mittlerem Risiko (Cluster 3) ( $p=0,466$ ).**

### 5.3.4. Mortalität

Von den 58 in diese Studie eingeschlossenen Patienten waren bis zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit (07/2009) 20 Patienten verstorben. In der in Abbildung 10 dargestellten Kaplan-Meier-Überlebenskuve für das Gesamtüberleben zeigte sich ab dem 78. Monat eine im Weiteren nicht mehr absinkende Überlebenswahrscheinlichkeit von 61 %. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtgruppe konnte mit 67 % angegeben werden.

Drei der verstorbenen Patienten (zwei aus der TEAM-Gruppe und eine Patientin aus der BEAM-Gruppe) verstarben ohne vorheriges Rezidiv der Grunderkrankung. Ein diesbezüglicher Casus wurde bereits in Kapitel 5.3.2. (Patient an Tag +7 im Rahmen eines am ehesten Sepsis induzierten Multiorganversagens verstorben) dargestellt.



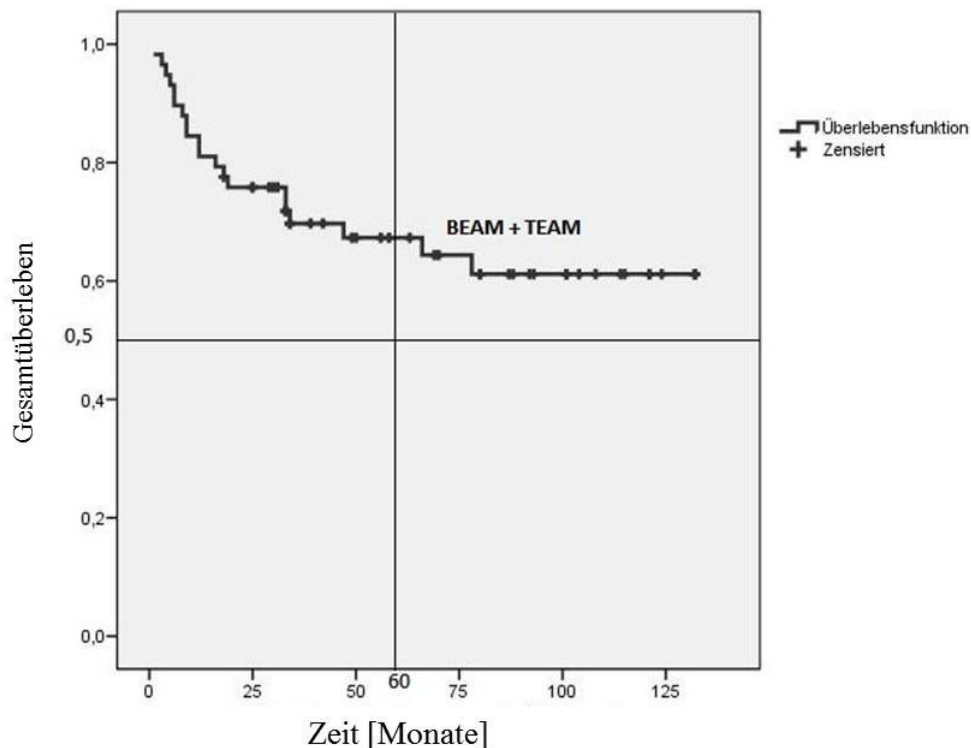


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten.

**Patient 2**, ebenfalls aus der TEAM-Gruppe, erreichte nach erfolgter Hochdosischemotherapie ausschließlich eine Krankheitsstabilisierung im Sinne eines „no-change“ der vorbestehenden partiellen Remission, so dass zur weiteren Remissionskontrolle eine konsolidierende mediastinale Bestrahlung durchgeführt wurde. Die Patientin verstarb an den Folgen einer akuten Strahlen-induzierten Pneumonitis acht Monate nach der Durchführung der Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation. Ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung konnte nicht nachgewiesen werden.

**Patient 3**, aus der BEAM-Gruppe verstarb 53 Monate nach erfolgter Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation an den Folgen einer akut progredienten Lungengerüsterkrankung, die computertomographisch am ehesten mit einer Lungenfibrose in Verbindung gebracht wurde. Ein Rezidiv (potentiell diffus pulmonal) des initialen mediastinalen T-Zell-Lymphoms wurde nicht gesichert, konnte allerdings auch nicht sicher ausgeschlossen werden.

17 Patienten verstarben an direkten Folgen ihrer erneut progredienten Grunderkrankung. Aufgetretene Todesfälle werden im Folgenden (Tabelle 31) in Bezug auf den Remissionsgrad und die Lymphomentität vergleichend dargestellt.

Gruppe	Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraums			p
	Gesamt [x (% von n)]	BEAM [x (% von Verstorbenen)]	TEAM [x (% von Verstorbenen)]	
<b>Alle (n=58)</b>	<b>20 (34,5 %)</b>	<b>7 (35 %)</b>	<b>13 (65 %)</b>	<b>0,06</b>
CR (n=16)	1 (6,3 %)	0 (00 %)	1 (100 %)	0,31
PR (n=39)	17 (43,6 %)	6 (45)	11 (55 %)	0,2
PD (n=3)	2 (66,7 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1
<b>NHL (n=44)</b>	<b>16 (36,4 %)</b>	<b>7 (43,8 %)</b>	<b>9 (56,2 %)</b>	<b>0,22</b>
NHL und CR (n=11)	0 (00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
NHL und PR (n=30)	14 (60 %)	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)	0,72
NHL und PD (n=3)	2 (66,7 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1
<b>HD (n=14)</b>	<b>4 (28,6 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>4 (100 %)</b>	<b>0,09</b>
Hodgkin und CR (n=5)	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	1
Hodgkin und PR (n=9)	3 (33,3 %)	0 (0 %)	3 (100 %)	0,17

**Tabelle 31: Mortalitätsraten bezogen auf den Remissionsgrad vor HDCT und die Lymphomentität.**

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (Abbildung 11) zeigte sich ein statistisch signifikant ( $p=0,021$ ) verschiedener Verlauf der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Ein waagerechter Kurvenverlauf wurde mit der BEAM-Gruppe auf Höhe einer Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 74 % nach 66 Monaten erreicht. Die TEAM-Kurve unterschritt den Median (Gesamtüberleben 50%) nach 78 Monaten und verlief im Weiteren waagerecht auf Höhe einer Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 47 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in der BEAM-Gruppe bei 79 %, in der TEAM-Gruppe bei 53 %.

Die Überlebenskurve in Bezug auf alle diejenigen Patienten, die aufgrund eines fortgeschrittenen Non-Hodgkin-Lymphoms einer Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zugeführt wurden zeigt Abbildung 12. Es konnte ein Trend mit einer erhöhten Mortalität der BEAM-Gruppe abgelesen werden, der jedoch mit einem  $p$ -Wert von 0,081 die statistische Signifikanz knapp verfehlte. Bezogen auf alle Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom, die einer Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen wurden, konnte die diesbezügliche Überlebenskurve (Abbildung 13), bei jedoch insgesamt geringer Patientenzahl, einen deutlichen Trend zu einer erhöhten Mortalität innerhalb der TEAM-Gruppe zeigen. Diese Beobachtung verfehlte die statistische Signifikanz mit einem  $p$ -Wert von 0,064.

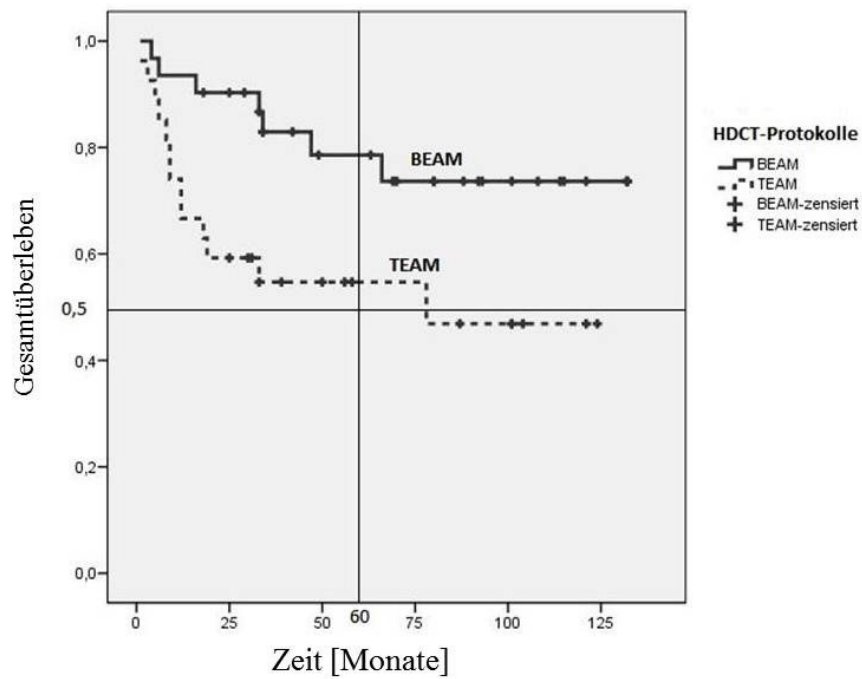


Abbildung 11: Gesamtüberleben in den Therapiegruppen bezogen auf die Grundgesamtheit ( $p=0,021^*$ ).

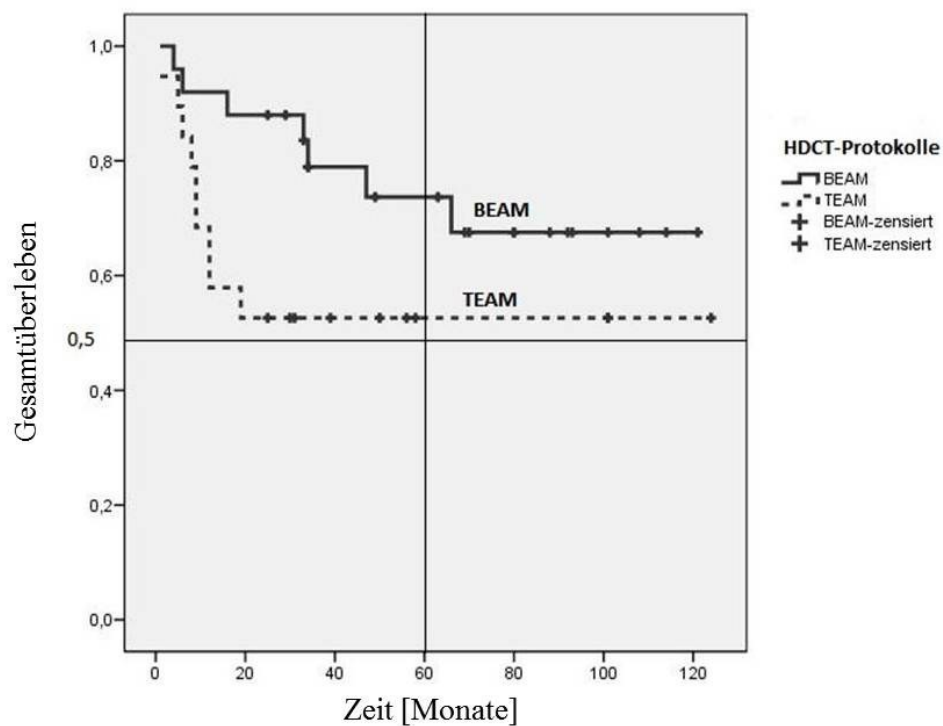
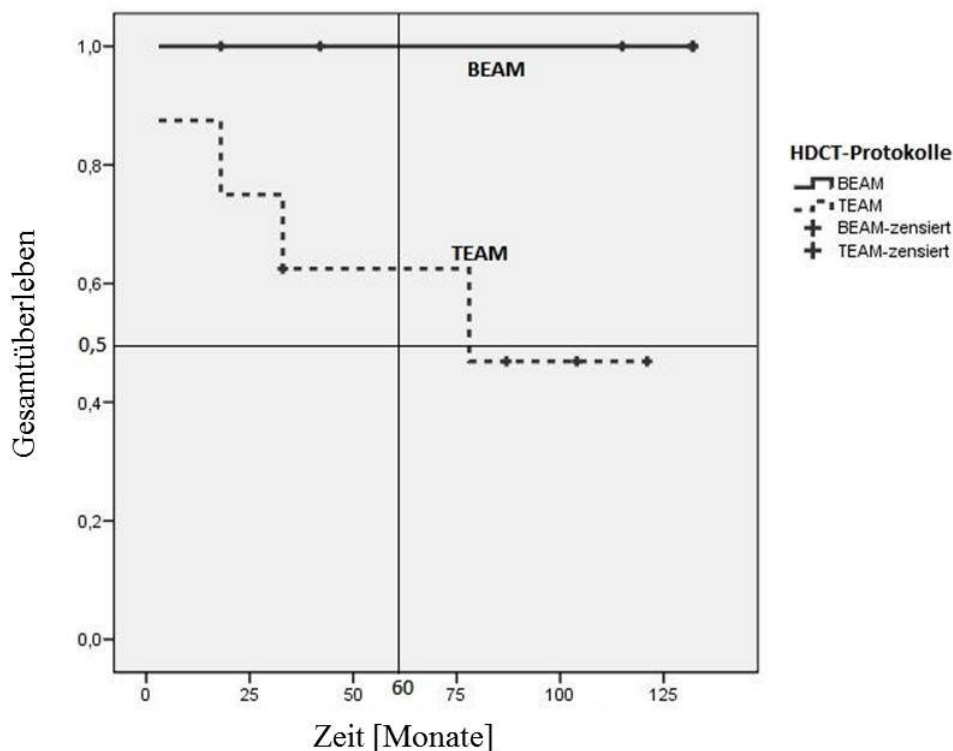


Abbildung 12: Gesamtüberleben in den Therapiegruppen bezogen auf alle NHL-Patienten ( $p=0,081$ ).



**Abbildung 13: Gesamtüberleben der Therapiegruppen bezogen auf alle HD-Patienten ( $p=0,064$ ).**

Aufgrund der bereits im vorherigen Kapitel erwähnten Heterogenität der beiden Therapiegruppen bezüglich der Risikofaktorverteilung (Kapitel 5.1.8.) und der zuvor dargestellten, zum Teil signifikanten Risikoerhöhung bezüglich Rezidiv und Mortalität von Hodgkin-Lymphom-Patienten in der TEAM-Gruppe, wurden erneut unter Ausschluss aller Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom und Nutzung der Clusterzentrenanalyse-Funktion (SPSS) drei Gruppen gebildet. Als definierende Variable zur Berechnung der Gruppenzugehörigkeit wurde die Summe aus allen Einzelrisikofaktoren (RF-ES) verwendet.

Unter diesen Maßgaben entstanden drei Cluster mit jeweils 2, 16 und 26 Patienten. Cluster 1 enthielt zwei Patienten aus der TEAM-Gruppe mit ausgesprochen hohen RF-ES-Werten. Cluster 2 beinhaltete 16 Patienten (14 Patienten der BEAM-Gruppe und 2 Patienten der TEAM-Gruppe) mit tendenziell niedrigen RF-ES Wert. Cluster 3 umschloss 26 Patienten (11 Patienten aus der BEAM-Gruppe und 15 Patienten aus der TEAM-Gruppe) mit einem RF-ES Wert in mittlerer Höhe. Abbildung 14 stellt die

Überlebenskurve nach Kaplan-Meier des Clusters 3 (Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten mit einem mittleren Risikoprofil) dar und zeigt nach circa 70 Monaten ein Angleichen der Überlebenskurven. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf der jeweiligen Therapieregime konnte mit einem  $p$ -Wert von 0,3 nicht berechnet werden (Abbildung 14).

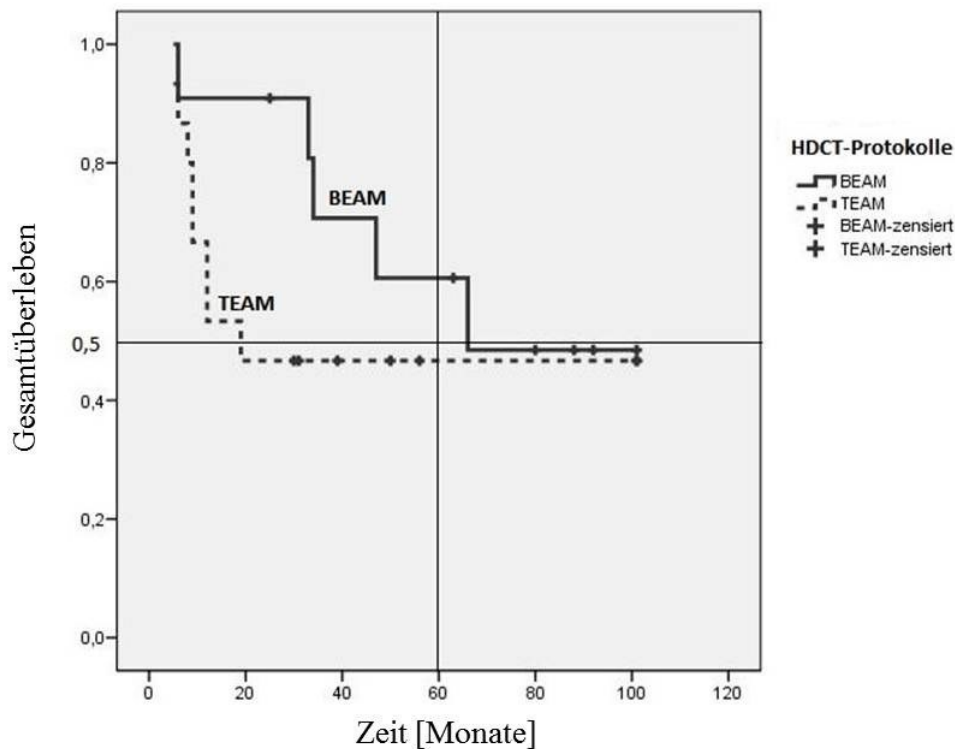


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit mittlerem Risikoprofil ( $p=0,3$ ).

### 5.3.5. Auftreten pathologischer Lungengerüstveränderungen im Verlauf

Vier Patienten entwickelten nach der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation einen computertomographisch nachgewiesenen fibrotischen Umbau des Lungengerüsts beziehungsweise eine zunehmende pulmonale Diffusionsstörung mit Abnahme der Diffusionskapazität. Diese Patienten sollen nachfolgend in Form von Fallbeispielen dargestellt werden.

**Patient 1** (weiblich, 39 Jahre alt zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation, aggressives mediastinales T-Zell-NHL, myeloablative Konditionierung nach dem BEAM-Protokoll) verstarb 53 Monate nach erfolgter Hochdosischemotherapie und

autologer Stammzelltransplantation an den Folgen einer akut progredienten Lungengerüsterkrankung, die computertomographisch am ehesten mit einer Lungenfibrose in Verbindung gebracht wurde. Ein Rezidiv (potentiell diffus pulmonal) des initialen mediastinalen T-Zell-NHL wurde nicht gesichert, konnte allerdings auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Als weitere Risikofaktoren für eine pulmonale Fibrosierung sind in diesem Fall eine initiale Notfallbestrahlung des Mediastinums (12 Gy) aufgrund einer oberen Einflusstauung, als auch eine BCNU-Vormedikation im Rahmen der Rezidivtherapie nach dem Dexa-BEAM-Protokoll mit  $2 \times 60 \text{ mg/m}^2$  zu nennen.

**Patient 2** (männlich, 35 Jahre alt zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation, primär mediastinales großzelliges B-Zell-NHL, myeloablative Konditionierung nach dem BEAM-Protokoll) verstarb 66 Monate nach erfolgter Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation an den Folgen eines im Weiteren therapierefraktären Rezidivs (aufgetreten acht Monate nach autologer Stammzelltransplantation) der Grunderkrankung. Im Rahmen einer Verlaufsdiagnostik zeigte sich 13 Monate nach Hochdosischemotherapie eine initial nicht nachweisbare und nun mittelgradige Diffusionsstörung in der Untersuchung der Diffusionskapazität. Eine bildgebende Sicherung einer progredienten Lungengerüsterkrankung gelang nicht. Als weitere Risikofaktoren für eine pulmonale Fibrosierung sind die mediastinale involved-field Bestrahlung (39 Gy) als Konsolidierung der Initialtherapie, als auch eine BCNU-Vormedikation im Rahmen der Rezidivtherapie nach dem DexaBEAM-Protokoll mit  $2 \times 60 \text{ mg/m}^2$  zu nennen.

**Patient 3** (weiblich, 43 Jahre alt zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation, Follikuläres NHL WHO-Grad-3, myeloablative Konditionierung nach dem BEAM-Protokoll) verstarb 32 Monate nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unter dem Bild einer klinisch symptomatischen und autoptisch gesicherten, progredienten pulmonalen Fibrosierung. Vier Monate nach der Hochdosischemotherapie im Rahmen eines Rezidivs erfolgte nach erneuter zweimaliger Reinduktionstherapie nach dem DHAP-Protokoll eine allogene unverwandte, periphere Blutstammzelltransplantation (neun Monate nach autologer Transplantation) (allogene Transplantationsdaten: Spender: männlich, HLA 9/10 – DR – mismatch, Konditionierung mit Fludarabin, Busulfan und ATG). Aufgrund einer progredienten sekundär chronisch extensiven graft versus host Erkrankung (GvHD) muss auch die Genese der fibrotischen

Lungengerüsterkrankung im Rahmen der GvHD diskutiert werden. Als weiterer Risikofaktor ist die BCNU-Vormedikation im Rahmen der ersten Rezidivtherapie nach dem DEXA-BEAM-Protokoll mit  $2 \times 60 \text{ mg/m}^2$  zu nennen.

**Patient 4** (männlich, 37 Jahre alt zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation, Morbus Hodgkin, myeloablative Konditionierung nach dem TEAM-Protokoll) entwickelte 13 Monate nach der durchgeführten Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Rahmen der Nachsorge CT-morphologisch das Bild eines progredienten pulmonalen, fibrotischen Umbaus. Eine Diffusionsstörung ließ sich weder initial noch im weiteren Verlauf der Nachsorge nachweisen. Auch blieb der CT-Befund im Rahmen der folgenden Nachuntersuchungen stabil und zeigte keine weitere Progredienz (Nachbeobachtung bis dato über 33 Monate). Als zusätzlicher Risikofaktor für eine pulmonale Fibrosierung ist die Bleomycin-Vorthherapie mit (8 x ABVD, 3 x BEACOPP eskaliert  $\rightarrow 16 \times 10 \text{ mg/m}^2$  und  $3 \times 10 \text{ mg/m}^2$ ) zu nennen.

Zusammenfassend traten im Rahmen der Verlaufsbeobachtung in zwei Fällen (Patienten 1 und 3) pulmonale Komplikationen mit Todesfolge auf, die bildgebend und in einem Fall auch mittels Obduktion bestätigt auf eine progrediente pulmonale Fibrosierung zurückzuführen waren. Beide Patienten wurden im Rahmen dieser Studie nach dem BEAM-Protokoll konditioniert.

In einem Fall (Patient 2) konnte nach myeloablativer Hochdosismotherapie nach dem BEAM-Protokoll im Rahmen der Nachsorge eine progrediente Diffusionsstörung nachgewiesen werden. Auch wenn dieser Patient im Verlauf der weiteren Nachsorge verstarb, konnte ein kausaler Zusammenhang der Diffusionsstörung mit einer Fibrosierung bildgebend und klinisch nicht gesichert werden.

In der Gruppe der nach dem TEAM-Protokoll konditionierten Patienten kam es in einem Fall zum Nachweis eines bildgebenden Korrelates eines fibrotischen Lungengerüstumbaus, ohne dass ein weiteres Fortschreiten oder eine klinische Symptomatik beobachtet werden konnte. Auch der pathologische Diffusionsbefund ließ sich nicht bestätigen.

Somit bleiben zwei Fälle in denen am ehesten von einer therapieassoziierten, progredienten Lungenfibrose mit Todesfolge auszugehen ist. Beide Patienten wurden nach dem BEAM-Protokoll konditioniert.

### **5.3.6. Sekundärmalignome**

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit konnte einmalig das Auftreten einer sekundären Neoplasie dokumentiert werden.

Bei einem zum Zeitpunkt der autologen Transplantation 38-jährigen Patienten wurde 43 Monate nach Durchführung der Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Protokoll ein follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (WHO-Grad < III) diagnostiziert. Während des initialen Krankheitsverlaufes mit einem diffus-großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom im Stadium IV A konnte nach sechs Kursen einer Chemotherapie nach dem CHOEP-Protokoll ausschließlich eine partielle Remission erreicht werden. Nach zwei Kursen einer intensivierten Salvagetherapie nach dem DEXA-BEAM-Protokoll mit dem Erreichen einer weiter vertieften partiellen Remission wurde dieser Patient umgehend der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zugeführt. Nach dokumentierter Krankheitsfreiheit im weiteren Verlauf trat 43 Monate nach Hochdosischemotherapie eine diffuse Lymphknotenschwellung auf, die nach histologischer Untersuchung als Erstmanifestation eines follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (< Grad 3) eingestuft wurde. Nach acht Kursen einer erneuten Chemotherapie mit Bendamustin und dem CD-20 Antikörper Rituximab konnte eine komplette Remission des follikulären Lymphoms erreicht werden, die aktuell noch anhält.

### **5.3.7. Zusammenfassung Verlauf nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation**

Mit 81,5 % (n = 22) lag der Anteil der Patienten mit einer nicht erreichten kompletten Remission vor Einleitung einer Hochdosischemotherapie in der TEAM-Gruppe über dem in der BEAM-Gruppe mit 64,5 % (n = 20), ohne dass eine sichere statistische Signifikanz in diesen Daten festgestellt werden konnte. Trotz dieser Beobachtung war es innerhalb der BEAM-Gruppe in einem deutlich höheren Anteil (90 %) möglich, eine Remission (komplett oder partiell) in der Gruppe der Patienten ohne initiale Komplettremission zu induzieren. Innerhalb der TEAM-Gruppe gelang dies nur in 68,2 % ( $p=0,064$ ) der oben genannten (n=20) Fällen.

Eine erneute Krankheitsprogression trat innerhalb der TEAM-Gruppe tendenziell häufiger und früher (statistisch knapp signifikant mit einem  $p$ -Wert von 0,051) auf und konnte nicht mit dem Remissionsgrad vor Beginn der Hochdosischemotherapie korreliert werden. Trotz geringerer Fallzahl war der Anteil an Rückfällen beziehungsweise einem



erneuten Krankheitsprogress in der Untergruppe der an einem Morbus Hodgkin erkrankten Patienten innerhalb der TEAM-Gruppe statistisch signifikant erhöht.

In Bezug auf die Mortalität konnte dieser Trend weiter beobachtet werden, zeigte hier aber eine nun auch statistisch signifikant höhere Anzahl an Todesfällen innerhalb der TEAM-Gruppe, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Untergruppe der Patienten mit einem Morbus Hodgkin. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in den Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier wieder. Nach Reduktion des selection-BIAS durch Bildung einer Patientenuntergruppe (26 Patienten) mit ähnlichem Risikoprofil (Clusterzentrenanalyse) und unter Ausschluß von Patienten mit einem Morbus Hodgkin als Grunderkrankung zeigten sich in Bezug auf das progressionsfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben, nach initial rascherem Abfall der Kurven innerhalb der TEAM-Gruppe, auf gleicher Höhe sich treffende und asymptotisch verlaufende Kurven.

Im Verlauf nach Hochdosischemotherapie traten zwei gesicherte Fälle eine progredienten Lungenfibrose auf. Beide Patienten wurden nach dem BEAM-Protokoll therapiert. Ein Fall eines Sekundärmalignoms konnte dokumentiert werden, auch dieser Patient wurde zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Protokoll behandelt.

## **5.4. Regressionsanalyse**

### **5.4.1. Univariate Analyse**

Tabelle 31 und 32 stellen die jeweils statistisch signifikanten Ergebnisse der univariaten COX-Regressionsanalysen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dar.

Ohne Hinweise auf eine statistische Signifikanz zeigten sich die univariaten COX-Regressions-Analysen für die nicht aufgeführten Variablen: RF-ES (KP), RF-ES (VT), RW-KP, RW-VT, RW, Hypertonus, KHK, Herzinsuffizienz, pulmonale Diffusionsstörung, > 1. Rezidiv, Vortherapie mit BCNU, Vortherapie mit Bleomycin, vorangegangene Bestrahlung, Hodgkin versus Non-Hodgkin-Lymphom, Dauer der 1. Remission.

Variable		Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	p
Keine CR		5,83	1,36-25,02	<b>0,018*</b>
Anzahl der Chemotherapieregime		1,52	1,09-2,12	<b>0,015*</b>
		Risikoerhöhung pro zusätzlichem Regime: + 52 %		
Chemotherapieregime	≤ 3	1		
	> 3	2,70	1,14-6,38	<b>0,024*</b>
Leukozyten < 1 Gpt/l [Tage]		1,14	1,01-1,29	<b>0,035*</b>
		Risikoerhöhung pro Tag: +14 %		

Tabelle 31: Univariate COX-Regression. Endpunkt = progressionsfreies Überleben.

Variable		Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	p
Konditionierungsprotokoll	BEAM	1		
	TEAM	2,66	1,05-6,8	<b>0,04*</b>
Pulmonale Obstruktion		2,79	1,01-7,74	<b>0,049*</b>
Bildgebend auffälliger pulmonaler Befund		4,55	1,01-20,45	<b>0,037*</b>
Summe aller positiven Risikofaktoren (0-12) (RF-ES)		1,63	1,12-2,36	<b>0,01*</b>
		Risikoerhöhung pro Einheit: + 63 %		
Remissionsstatus vor Hochdosischemotherapie	CR	1		
	PR	9,66	1,28-73,17	<b>0,028*</b>
	PD	22,97	2,07-254,37	<b>0,011*</b>
Keine CR		10,36	1,38 – 77,95	<b>0,023*</b>
Anzahl der Chemotherapieregime		1,459	1,03-2,06	<b>0,033*</b>
		Risikoerhöhung pro zusätzlichem Regime: + 46 %		
Chemotherapieregime	≤ 3	1		
	> 3	2,79	1,09-7,12	<b>0,032*</b>
Alter [Jahre]		1,04	1,00 -1,09	<b>0,041*</b>
		Risikoerhöhung pro Jahr: + 4 %		
Leukozyten < 1 Gpt/l [Tage]		1,15	1,02-1,3	<b>0,025*</b>
		Risikoerhöhung pro Tag: +15 %		

Tabelle 32: Univariate COX-Regression. Endpunkt = Gesamtüberleben.

#### 5.4.2. Multivariate Analyse

Für den Endpunkt Gesamtüberleben erbrachte die vorwärts gerichtete, multivariate COX-Regression unter Einbeziehung aller univariat als signifikant getesteten Variablen die nicht vorhandene komplette Remission vor Einleitung der Hochdosischemotherapie als einflussreichsten Risikofaktor (Hazard-Ratio 10,36, 95%-Konfidenzintervall [1,38-77,95],  $p=0,023^*$ ). Kein zusätzlicher Risikofaktor konnte das Regressionsmodell signifikant optimieren.

Für den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens stellte sich im gleichen Ansatz ebenfalls die nicht vorhandene Komplettremission als einflussreichster Risikofaktor (Hazard-Ratio 5,83, 95%-Konfidenzintervall [1,36-25,02],  $p=0,018^*$ ) dar.

Für Patienten, die bereits mit einer kompletten Remission der Hochdosischemotherapie zugeführt werden, stellte sich die Summe aller Risikofaktoren (RF-ES [0-12]) als einflussreichste Variable für den Endpunkt des Gesamtüberlebens dar, mit Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 63 % pro zusätzlichem Anstieg der Summe. Dieses multivariate COX-Regressionsmodell wird im nächsten Schritt noch durch das Alter des Patienten optimiert (Tabelle 33).

Variable		Hazard-Ratio	Konfidenz-intervall	p
<b>Summe aller positiven Risikofaktoren (0-12) (RF-ES)</b>		1,63	1,12-2,36	<b>0,01*</b>
<b>RF-ES [0-12] + Alter [Jahre]</b>				
	<b>RF-ES</b>	1,63	1,13-2,34	<b>0,008*</b>
	<b>Alter</b>	1,04	1,00-1,09	<b>0,036*</b>

**Tabelle 33: Multivariate, vorwärts gerichtete COX-Regression für Patienten mit initialer CR. Endpunkt = Gesamtüberleben.**

Für den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit initial vorhandener Komplettremission verblieb in diesem Modell allein die Intensität der Vortherapie (Therapieregime vor Hochdosischemotherapie). Unter der Nutzung eines multivariaten, rückwärts gerichteten COX-Regressionsmodells verblieben zwei Variablen in der Gleichung, die in Tabelle 34 dargestellt werden. Hier stellen sich die nicht vorhandene Komplettremission zusammen mit der Wahl des Chemotherapieprotokolls (TEAM versus BEAM) als sich gegenseitig signifikant beeinflussende Risikofaktoren unter dem Endpunkt des Gesamtüberlebens dar.

Variable	Hazard-Ratio	Konfidenz-intervall	p
<b>Nicht vorhandene Komplettremission</b>	7,90	1,03-61,00	<b>0,047*</b>
<b>TEAM versus BEAM</b>	2,76	1,07-7,12	<b>0,036*</b>

**Tabelle 34: Multivariate, rückwärts gerichtete COX-Regression. Endpunkt = Gesamtüberleben.**

Für den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens erbrachte das rückwärts gerichtete COX-Regressionsmodell keine differierende Information gegensätzlich zu dem vorwärts und oben bereits dargestellten Modell.

## 6. DISKUSSION

Das Konzept einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation konnte sich in der Behandlung rezidivierter oder konventionell unvollständig ansprechender Hodgkin- und aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome als Standard etablieren (Philip et al. 1995, Schmitz et al. 2002). Mit welchem Hochdosischemotherapieprotokoll jedoch die besten Ergebnisse erzielt werden können, ist aufgrund fehlender prospektiv-randomisierter Studien bisher nicht eindeutig geklärt. Insbesondere im Hinblick auf die hohen Raten an erzielten Langzeitremissionen treten Spätkomplikationen wie zum Beispiel die sekundäre pulmonale Fibrosierung oder Sekundärmalignome in den Mittelpunkt des Interesses.

Das grundlegende Ziel dieser hier vorgestellten Untersuchung lag in der Klärung der Frage, inwieweit ein alternatives Therapieprotokoll (TEAM-Protokoll) im Vergleich zu dem zumeist genutzten BEAM-Protokoll Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil und das Therapieansprechen nehmen kann.

### 6.1. Thiotepa als Medikament für die Hochdosischemotherapie

Die gefürchtetste Spätkomplikation, neben dem Krankheitsrückfall, einer BCNU-basierten Hochdosischemotherapie liegt in der Ausbildung einer häufig progredient und letal verlaufenden Lungenfibrose. Die mittlere Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Komplikationen durch BCNU wird nach aktueller Fachinformation (Bristol-Myers\_Squibb 2009) mit 30 % angegeben. In der Literatur schwanken die Angaben pulmonaler Komplikationen zwischen einer Häufigkeit von 16 % bis 64 % (Ager et al. 1996, Cagnoni et al. 1998, Chap et al. 1997, Phillips et al. 1983, Reece et al. 1994, Rubio et al. 1997, Seiden et al. 1992, Selker et al. 1980, Weaver et al. 1993, Wheeler et al. 1990, Wilczynski et al. 1998). In welchem Grade die parallele oder vorangegangene Applikation ebenfalls lungentoxischer Therapeutika, wie zum Beispiel Bleomycin und / oder eine pulmonale Bestrahlung Einfluss auf die Ausbildung dieser Komplikationen nehmen, konnte bisher nicht sicher festgestellt werden.

Bereits vor 15 Jahren, parallel mit der Etablierung einer BCNU-basierten Hochdosischemotherapie in der Therapie rezidivierter Non-Hodgkin-Lymphome (Philip et al. 1995) wurden aus der Intention heraus die allgemeinen und insbesondere die pulmonalen Toxizität zu mindern ein Thiotepa-basiertes Protokoll entworfen und eingesetzt. Dieses aus drei Alkylanzien (Busulfan, Melphalan und Thiotepa - „BuMelTT“-Protokoll) bestehende Regime (Przepiorka et al. 1995) konnte im Rahmen

einer Dosisfindungsstudie ebenfalls die Überlegenheit eine Hochdosisschemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegenüber einer alleinigen Standard-Salvagetherapie bestätigen.

In nachfolgenden ebenfalls nicht-randomisierten und zum größten Teil retrospektiven Auswertungen wurde das BuMelTT-Hochdosisschemotherapieprotokoll anderen zu dieser Zeit üblichen Protokollen als ebenbürtig in der Wirkung, weniger toxisch (Schiffman et al. 1997) sowie ganzkörperbestrahlungsbasierten Protokollen gegenüber sogar als überlegen beschrieben (Gutierrez-Delgado et al. 2003). Die Wirksamkeit bei Non-Hodgkin und Hodgkin-Lymphomen wurde auch für andere auf Thiotepa basierende Hochdosisschemotherapieprotokolle (Demirer et al. 2004, McCoy et al. 2004) bestätigt.

In Tabelle 35 sind die kumulativen Zytostatikadosen der auf Thiotepa basierenden Hochdosisschemotherapieprotokolle kursorisch dargestellt.

Studie	Entität (n)	Hochdosisschemotherapieprotokoll bestehend aus:				Protokoll- Abkürzung
		Thio- tepa	Mel- phalan	Zusätzliches Zytostatikum	Zusätzliches Zytostatikum	
(Shim et al. 2004)	NHL (49)	500 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	--	Cyclophosphamid 100 mg/kg	TMC
(McCoy et al. 2004)	NHL (65)	900 mg/m <sup>2</sup>	--	Etoposid 2100 mg/m <sup>2</sup>	--	ET
(Demirer et al. 2004)	NHL (23), HD (19)	500 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	Carboplatin 900 - 1350 mg/m <sup>2</sup>	--	TMCb
(Waheed et al. 2004)	NHL (63), HD (37)	750 mg/m <sup>2</sup>	--	Carboplatin 1000 mg/m <sup>2</sup>	Mitoxantron 40 mg/m <sup>2</sup>	TMJ
(Gutierrez-Delgado et al. 2003)	HD (33)	500 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	Busulfan 12 mg/kg	--	BuMelTT
(Gopal et al. 2001)	NHL > 60 Jahre (24)	500 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	Busulfan 8-12 mg/kg	--	BuMelTT
(Zaucha et al. 2008)	NHL (107)	500 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	Busulfan 12 mg/m <sup>2</sup>	--	BuMelTT
Jena '10	NHL (44), HD (14)	200 mg/m <sup>2</sup>	140 mg/m <sup>2</sup>	Etoposid 1200 mg/m <sup>2</sup>	Cytarabin 1600 mg/m <sup>2</sup>	TEAM

**Tabelle 35: Kumulative Dosen der Zytostatika in auf Thiotepa basierten HDCT-Protokollen.**

In einem ersten direkten Vergleich, auch retrospektiv und nicht-randomisiert, aus dem Jahre 2008 (Zaucha et al. 2008) zeigte sich „BuMelTT“ gegenüber einer nach dem BEAM-Protokoll behandelten Patientengruppe bezüglich des progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens als überlegen.

Da große randomisierte Studien zur abschließenden Klärung und Etablierung eines optimalen Hochdosischemotherapieprotokolls, sowohl zum Zeitpunkt des Starts des Beobachtungsintervalls in dieser Studie, als auch an dessen Ende noch ausstehen, konnte der initiale Ersatz des BCNUs durch Thiotepa gerechtfertigt werden. Während des gesamten Beobachtungszeitraums gab es keine Hinweise in der Literatur, die zum Abbruch dieser Beobachtungsstudie hätten führen müssen.

## **6.2. Das Patientenkollektiv**

Die Auswahl der Patienten für diese retrospektive Auswertung wurde alleinig an die Durchführung einer Hochdosischemotherapie entweder nach dem BEAM-Protokoll oder dem TEAM-Protokoll und dem Vorliegen einer malignen Lymphomerkrankung, welche entweder unvollständig auf die Primärtherapie ansprach oder rezidiert war, geknüpft. Weder Alter, Remissionsstatus, Therapieansprechen, stattgehabte Bestrahlung oder eine Lymphomentität wurde als Ausschlusskriterium definiert. Da die Verteilung der Patienten auf die beiden Therapiegruppen nicht randomisiert, sondern alleinig nach ärztlicher Risikoabwägung und Zustimmung des Patienten erfolgte, musste von einem systemischen Fehler bezogen auf die Patientenverteilung ausgegangen werden. Neben der sehr homogenen Geschlechts- und Altersverteilung auf die beiden Behandlungsgruppen lag die mittlere Nachbeobachtungszeit in der TEAM-Gruppe mit 43,4 Monaten statistisch signifikant ( $p=0,019$ ) um zwei Jahre hinter der der BEAM-Gruppe. Die mittlere Nachbeobachtungszeit bezogen auf alle Patienten lag bei etwa 4,5 Jahren (55,7 Monate). Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte unter anderem auf den verzögerten Einsatz des TEAM-Protokolls während der ersten beiden Jahre (10 der insgesamt 13 Patienten des ersten Beobachtungsjahres wurden nach dem BEAM-Protokoll behandelt) des hier dargestellten Behandlungszeitraums zurückgeführt werden. Des Weiteren muss diesbezüglich auch die erhöhte Mortalitätsrate in der TEAM-Gruppe diskutiert werden.

Die in einem insgesamt deutlich geringeren Anteil vertretenen Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom (24 % versus 76 % Non-Hodgkin-Lymphome) bilden mit 30 % einen gering höheren Anteil in der TEAM-Gruppe als mit 19 % in der BEAM-Gruppe. Mit 70 % versus 81 % liegen die Anteile der Non-Hodgkin-Lymphome in der TEAM-beziehungsweise BEAM-Gruppe invers hierzu. Während die aggressiven und indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome weitestgehend homogen auf beide Behandlungsgruppen

verteilt sind, wurden alle eingeschlossenen, aggressiven T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome nach dem BEAM-Protokoll behandelt.

Der Aspekt eines in der TEAM-Gruppe stärker vertretenen Anteils an fortgeschrittenen Krankheitsbildern wird durch die signifikant intensivere Vortherapie der Patienten in der TEAM-Gruppe (2,7 versus 2,3 Therapieregime,  $p=0,03^*$ ) weiter untermauert. Insbesondere der Anteil an Patienten mit mehr als drei vorangegangenen differierenden Chemotherapieregimen war mit einem Anteil von 37 % in der TEAM-Gruppe versus 7 % in der BEAM-Gruppe signifikant ( $p=0,004^*$ ) erhöht. Als Abbildung der Intention für eine Therapie nach dem TEAM-Protokoll, nämlich das Risiko eine pulmonale Toxizität zu mindern, wurde durch den signifikant ( $p = 0,008^*$ ) erhöhten Anteil an Patienten mit einer nachgewiesenen Einschränkung der pulmonalen Diffusionskapazität (52 % in der TEAM-Gruppe und 16 % in der BEAM-Gruppe) wiedergespiegelt. Bezüglich der weiteren Vorerkrankungen zeigten die beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede.

Mit dem Ziel einer übersichtlicheren Abbildbarkeit der differierenden Patientenkollektive in den beiden Therapiegruppen wurden sechs kardiovaskulärer Risikofaktoren (anamnestisch, bildgebend und nach Lungenfunktionsuntersuchung) und sechs Risikofaktoren mit Bezug auf den aktuellen Status der malignen Grunderkrankung und deren Vortherapien, für deren Anwesenheit jeweils ein Punkt vergeben wurde, ausgewählt (siehe Tabelle 12). Die jeweiligen Summen der einzelnen Risikofaktoren wurden für die beiden Bereiche „kardio-pulmonal“ und „Vortherapie“ als jeweilige Summe der Risikofaktoren (RF-ES(KP) und RF-ES(VT)) sowie zusammenfassend als Summe aller Risikofaktoren (RF-ES) dokumentiert. Der Wert für RF-ES(KP) lag in der TEAM-Gruppe bei 1,11 und in der BEAM-Gruppe bei 0,68. Diese Differenz verfehlte mit einem  $p$ -Wert von 0,084 knapp das statistische Signifikanzniveau. Der Wert für RF-ES(VT) lag in der TEAM-Gruppe mit 2,96 statistisch signifikant ( $p=0,006^*$ ) über dem in der BEAM-Gruppe mit 2,1. Der Trend einer höheren Summe der Risikoeinzelwerte bestätigte sich auch in der Gesamtsumme (RF-ES), die in der TEAM-Gruppe im Mittel bei 4,07 und in der BEAM-Gruppe bei 2,77 lag. Auch dieser Unterschied erreichte mit einem  $p$ -Wert von 0,001\* deutlich das statistische Signifikanzniveau (Tabelle 20). Die teilweise signifikant erhöhten Summen der vorhandenen Risikofaktoren wurden unsererseits als ein insgesamt erhöhtes Risikoprofil der nach dem TEAM-Protokoll behandelten Patienten gewertet.

Als zweites Abbildungswerkzeug für die spezifizierte Beurteilung des individuellen Risikoprofils der Patienten und der Aufteilung auf die Therapiegruppen wurde ein Risikoscore aus den Werten 0, 1 und 2 gebildet. Die Werte stellten die Summe aus dem Vorhandensein eines kardiopulmonalen Risikos (RW-KP positiv ab einer Summe RF-ES(KP) von 1) und dem Vorhandensein eines Risikos bezüglich des Krankheitsverlaufes (RW-VT positiv ab einer Summe RF-ES(VT) von  $> 2$ ) dar. Analog den Risikofaktorsummen lagen RW-KP und RW-VT in der TEAM-Gruppe deutlich häufiger positiv vor. Die Differenz zwischen den beiden Therapiegruppen bezogen auf RW-VT = positiv erreichte mit einem  $p$ -Wert von 0,03\* das statistische Signifikanzniveau. Auch die Verteilung der einzelnen Risikoscores 0-2 zeigte sich statistisch signifikant benachteiligend für die Patienten der TEAM-Gruppe mit einem deutlich geringerem Anteil an RW = 0 und invers erhöhtem Anteil an RW = 2 (Tabelle 20). Analog zur Interpretation der in der TEAM-Gruppe erhöhten Risikosummenwerte interpretierten wir die Verteilung des eben beschriebenen Risikoscores als ein in der TEAM-Gruppe deutlich erhöhtes Risikoprofil, insbesondere bezogen auf Faktoren, die sich auf den Krankheitsverlauf und die Vortherapien bezogen.

Zusammenfassend lag, wie bereits durch den vorgegebenen Studienaufbau zu erwarten war, eine deutliche Ungleichverteilung, insbesondere in Bezug auf klinische und die Grundkrankheit bezogene Risikofaktoren, vor. Andere endemische Faktoren (Geschlecht und Alter) zeigten eine homogene Verteilung. Damit war die Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen bezüglich der Mortalität und Morbidität in dieser retrospektiven Auswertung in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Mit dem Ziel einer Beschreibung dieser Ungleichverteilung und weniger zur Eruierung krankheitsbezogener Prognosefaktoren für das üblicherweise der international anerkannte IPI-Score Verwendung findet, wurde aus den vorliegenden Daten ein Risikoscore entwickelt, der in der Lage war, die Ungleichverteilung mit einem in seinen Aussagen das statistische Signifikanzniveau erreichenden Werkzeug abzubilden.

Im Vergleich mit der aktuell vorhandenen internationalen Literatur werden alle bisher veröffentlichten Arbeiten, die sich mit der Wertigkeit oder dem Vergleich unterschiedlicher Hochdosischemotherapieprotokolle beschäftigen, durch eine ebenfalls fehlende Randomisierung und dem retrospektiven Aspekt in ihrer Aussagefähigkeit limitiert (Gutierrez-Delgado et al. 2003, Demirer et al. 2004, McCoy et al. 2004, Shim et al. 2004, Waheed et al. 2004, Wang et al. 2004, Jo et al. 2008, Zaucha et al. 2008). In der



Arbeit von Jo et al. (2008) wurden in einer ähnlich konstruierten Auswertung zweier Hochdosisschemotherapieprotokolle die Patienten anhand ihres International-Prognostic-Index-Wertes (IPI) gematched und ausgewertet.

Nach unseren Recherchen wird in der hier vorliegenden Arbeit erstmals der Versuch unternommen den nicht zu vermeidenden systemischen Verteilungsfehler bezüglich des persönlichen Risikoprofils, das nicht nur auf der krankheitsspezifischen Prognose sondern auch auf individuellen Faktoren beruht, genauer zu beschreiben und für eine spezifizierte Auswertung zu nutzen.

### **6.3. Transplantationsverlauf**

In den hier retrospektiv bearbeiteten Patientendaten fiel bezüglich der hämatopoetischen Rekonstitution ein mit knapp einem Tag verzögerter Anstieg der Leukozyten, unter subcutaner Applikation von G-CSF ab dem 5. Tag nach autologer Blutstammzelltransplantation, über 1 Gpt/l beziehungsweise 0,5 Gpt/l in der TEAM-Gruppe auf. Dieser Unterschied zeigte sich mit einem  $p$ -Wert von 0,002\* ( $p = 0,006^*$  für einen Anstieg  $> 0,5$  Gpt/l) statistisch signifikant. Hierzu fiel weiter auf, dass die Menge der zur Transplantation eingesetzten CD<sub>34</sub>-positiven Zellen/kgKG durchschnittlich in der TEAM-Gruppe geringer lagen, als in der BEAM-Gruppe. Dieser Unterschied von durchschnittlich  $0,5 \times 10^6$  CD<sub>34</sub>-positiven Zellen/kgKG zeigte in der weiteren Auswertung mit einem  $p$ -Wert von 0,137 keine statistische Signifikanz.

In Tabelle 39 werden diesbezügliche Vergleichsdaten aus ähnlich konzipierten Studien (soweit in der jeweiligen Publikation angegeben) oder Studien, die unter anderem einen Therapiearm mit einer Thiotepa-basierten Hochdosisschemotherapie hatten, dargestellt. In keiner der hier zum Vergleich aufgeführten Studien wird von einer rascheren leukozytären Rekonstitution oder einer hierfür geringeren Menge an eingesetzten Stammzellen für die autologe Transplantation berichtet. In den hier erhobenen Daten lag die Zeit bis zur thrombozytären Rekonstitution im mittleren Bereich und die Menge an transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate im unteren Vergleichsbereich bezogen auf die in Tabelle 39 aufgeführten Studien.

In dieser Vergleichsbetrachtung, wie auch später noch wiederholt, muss dringend darauf hingewiesen werden, dass in kaum zwei Studien gleiche statistische Werte (Median versus Mittelwert), Definitionen der hämatopoetischen Regeneration (Tage Leukozyten  $< 1$  Gpt/l versus Tage bis Wiederanstieg der Leukozyten  $> 1$  Gpt/l nach autologer

Stammzelltransplantation), Zuordnungen (Allgemeine Beschreibung versus Zuordnung zu einzelnen Patientengruppen, Krankheitsentitäten), supportive Maßnahmen (G-CSF sofort / gar nicht / erst bei Fieber) oder parallele Angaben überhaupt zu finden sind oder Verwendung finden. Somit ist die Vergleichbarkeit und insbesondere die Definition einer Überlegenheit oder Unterlegenheit zwischen den aufgeführten Studien kaum möglich.

Studie	Protokoll	Dauer der [Tage]		Transfundierte		Transplantierte CD <sub>34</sub> -positive Zellen [x 10 <sup>6</sup> /kgKG]
		Leuko- penie	Thrombo- penie	EK	TK	
(Gutierrez-Delgado et al. 2003)	BuMeITT	11-12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
(Shim et al. 2004)	BEAM	10	k.A.	3	7	8,8
	CMT					
	TBI basiert					
(Demirer et al. 2004)	TMCb	10	11	k.A.	k.A.	k.A.
(Waheed et al. 2004)	TMJ	12	14	k.A.	k.A.	k.A.
(Zaucha et al. 2008)	BuMeITT	13	13	k.A.	17 median	5,4
	BEAM	13	13	k.A.	16 median	5,7
(Jo et al. 2008)	BEAC	12	16	7	10	7,7
	BEAM	11	14	4	6	10,4
Jena '10	BEAM	9	12	4	4	3,3
	TEAM	10	13	4	5	2,8

**Tabelle 36: Mittelwerte der Daten bezüglich der hämatopoetische Rekonstitution im Studienvergleich.**

Für unsere Studiengruppe sollten die oben aufgeführten Vergleichsdaten, zusammen mit der Beobachtung der statistisch signifikant später einsetzenden leukozytären Rekonstitution in der TEAM-Gruppe und der dort knapp geringeren Menge an transplantierten CD<sub>34</sub>-positiven Zellen/kgKG zu dem Gedanken führen, dass mit einer weiteren Reduktion der Transplantatmenge eine weitere Verzögerung der hämatopoetischen Rekonstitution vermutet werden muss. Auch eine erhöhte Toxizität von TEAM auf die hämatopoetische Regeneration oder eine Folge der insgesamt intensiveren zytostatischen Vortherapien der Patienten in der TEAM-Gruppe kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter der Infusion von BCNU kam es in neun Fällen (29 %) zu klinisch relevanten Komplikationen, die aufgrund des zeitlichen Zusammenhanges und der raschen Wiederherstellung des körperlichen Befindens nach ersten Gegenmaßnahmen eindeutig

als Akuttoxizität zu bewerten waren. Unter der Infusion mit Thiotepa wurde einmalig ein zeitlich selbstlimitierendes Erythem beobachtet. Alle hier beschriebenen akuten Toxizitäten sind sowohl für BCNU als auch für Thiotepa bekannt und bedürfen keiner erneuten Beschreibung. Bisher wurden in zwei größeren, retrospektiven Auswertungen Thiotepa-basierte Hochdosismotherapieprotokolle mit dem BEAM-Protokoll verglichen (Shim et al. 2004, Zaucha et al. 2008), die auf Akuttoxizitäten nicht weiter eingingen. Auch in Vergleichsstudien des BEAM-Protokolls mit anderen BCNU-basierten Protokollen (Jo et al. 2008, Wang et al. 2004) fehlen diese Angaben. BCNU wurde an unserem Institut, wie auch unter anderem in der PARMA-Studie (Philip et al. 1995) beschrieben mit 300 mg/m<sup>2</sup> über 60 Minuten infundiert. In den Veröffentlichungen von Shim (Shim et al. 2004) und Wang (Wang et al. 2004) wurden die 300 mg im Rahmen des BEAM-Protokolls zu gleichen Teilen auf zwei Tage (jeweils 150 mg/m<sup>2</sup> über eine Stunde) verteilt. Auch von Verlängerungen der Transfusionszeit auf zwei Stunden (Reece et al. 1999) wird berichtet. Somit kann die hier beschriebene Häufigkeit von klinisch relevanten Akuttoxizitäten unter der Infusion mit BCNU zum Anlass genommen werden bei persistierend häufigem Auftreten die BCNU-Dosis bezüglich der Infusionsgeschwindigkeit oder einer Dosisaufteilung anzupassen. Auch wenn die oben genannten Studien, in denen eine Variation in der BCNU-Applikation vorgenommen wurde, in ihren Ergebnissen bezüglich des krankheitsfreien- und Gesamtüberlebens stark voneinander abweichende Resultate beschreiben, kann augenblicklich von keinem gesicherten Nachteil bezüglich einer Dosisaufteilung oder verlängerten Applikation ausgegangen werden.

In den erhobenen Organtoxizitäten nach den CTC-Kriterien (Kapitel 5.2.7.) konnten im Rahmen dieser Studie keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit und der Ausprägung zwischen den beiden Therapiegruppen nach dem BEAM- beziehungsweise nach dem TEAM-Protokoll eruiert werden. Somit ließ sich mit Hilfe der hier erhobenen Daten kein Vorteil oder Nachteil bezüglich einer Hochdosismotherapie nach dem BEAM- oder TEAM-Protokoll beschreiben. In Tabelle 37 wurden die Daten bezüglich angegebener und Dosis limitierender Organtoxizitäten im Vergleich verschiedener Studien dargestellt. Bereits erwähnte Schwierigkeiten in der Interpretation von Studien dieser Art lassen sich in dieser Tabelle erneut sehr gut ablesen.

Studie	Protokoll	Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien [% Grad 3 und 4]				
		Mukositis	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Gastro-intestinal
(Shim et al. 2004)	BEAM	0	0	0	0	0
	CMT					
	TBI + x					
(McCoy et al. 2004)	Eto-Thio	73 %	33 %	8 %	6 %	
(Demirer et al. 2004)	TMCb	4,7 %	k.A.	k.A.	k.A.	9,3 %
(Gutierrez-Delgado et al. 2003)	BuMeITT	4 %	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
(Wang et al. 2004)	CEB	46 %	75 %	46 %	24 %	k.A.
	BEAM	13 %	81 %	31 %	6 %	k.A.
(Zaucha et al. 2008)	BuMeITT	67 %	k.A.	k.A.	k.A.	12 %
	BEAM	12 %	k.A.	k.A.	k.A.	14 %
(Jo et al. 2008)	BEAC	23 %	23 %	k.A.	20 %	k.A.
	BEAM	43 %	25 %	k.A.	46 %	k.A.
Jena '10	BEAM	39 %	26 %	7 %	19 %	k.A.
	TEAM	42 %	27 %	12 %	31 %	k.A.

Tabelle 37: Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien im Studienvergleich.

Auch wenn sich die Autoren dieser Studien in den meisten Fällen auf CTC-Kriterien beziehen, erscheint das Auftreten von keinerlei höhergradiger Nebenwirkungen (Shim et al. 2004) sowohl unter dem BEAM-Protokoll als auch unter dem Einsatz einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) nicht sicher glaubhaft.

Zusammenfassend können, mit einer leicht erhöhten Rate an Diarrhoen, die in Jena eruierten Nebenwirkungsraten und Ausprägungsgrade der Organtoxizitäten für eine Hochdosischemotherapie dieser Art als durchschnittlich eingestuft werden. Mit den retrospektiven Daten dieser Studie kann für Patienten, die nach dem TEAM-Protokoll für die autologe Stammzelltransplantation konditioniert wurden, eine signifikante Verlängerung der leukozytären Rekonstitution um etwa einen Tag nachgewiesen werden. Vergleichend liegen die hier vorgestellten Daten aber deutlich im unteren Bereich bezüglich der Daten ähnlich aufgebauter Vergleichsstudien. Eine Assoziation der verlängerten Leukopeniephase in der TEAM-Gruppe mit einer relativ geringen Menge an Stammzellen kann nicht ausgeschlossen werden. Während die Organtoxizitäten nach CTC-Kriterien keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen erbringen,

muss die erhöhte Rate an Akuttoxizitäten unter der Infusion von BCNU zu weiteren Beobachtungen Anlass geben.

#### **6.4. Therapieergebnisse**

Alle 16 Patienten mit einer kompletten Remission vor Einleitung der Hochdosischemotherapie behielten diese über den Zeitraum der autologen Stammzelltransplantation. Zwei Patienten aus dieser Gruppe (12,5 %) erlitten im weiteren Beobachtungsverlauf ein Rezidiv der Erkrankung und verstarben. Jeweils einer dieser Patienten wurde nach dem BEAM- (Patient mit einem Non-Hodgkin-Lymphom), der andere nach dem TEAM-Protokoll (Patient mit einem Hodgkin-Lymphom) behandelt.

Die differenziertere Analyse der Fähigkeit bei noch nicht vorhandener Komplettremission eine partielle- oder komplette Remission zu induzieren, zeigte bezüglich der beiden Hochdosischemotherapieprotokolle eine Überlegenheit des BEAM-Protokolls. Die errechneten Unterschiede zwischen den beiden Therapieprotokollen bezüglich der Induktion vertiefter Remissionen erreichten in der Gruppe von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom keine statistische Signifikanz ( $p=0,354$ ). Unter den Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom wurde die statistische Signifikanz mit einem  $p$ -Wert von 0,056 nur knapp verfehlt. Diese Daten müssen aufgrund der geringen Fallzahl zurückhaltend interpretiert werden. Ein deutlicher Trend zu einer reduzierten „Induktionskraft“ des TEAM-Protokolls, insbesondere bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom, ist tendenziell darstellbar. Als potentielle Erklärung muss neben dem erhöhten Risikoprofil in der TEAM-Gruppe insbesondere das Protokoll selbst kritisch überdacht werden.

Eine Remissionsinduktion oder Remissionsvertiefung bei 68 % bis 90 % aller Patienten ohne eine initiale Komplettremission ist mit anderen Daten aus ähnlich konzipierten Studien vergleichbar. In der 2008 veröffentlichten Vergleichsstudie von Zaucha et al. (Zaucha et al. 2008) konnten Raten an induzierten Komplettremissionen (56 % versus 31 %) und induzierten Remissionen (CR und PR) (89 % versus 72 %) zwischen den Hochdosischemotherapieprotokollen BuMelTT (Busulfan, Melphalan, Thiotepa) und BEAM beschrieben werden. Interessanterweise zeigte sich hier das auf Thiotepa basierende BuMelTT-Protokoll dem BEAM-Protokoll gegenüber als überlegen.

Die Mortalität während der ersten 100 Tage nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation lag mit einem Patienten (aus der TEAM-Gruppe) mit 1,7 % im

Vergleich zu Angaben in der Literatur, die zwischen 3 % und 8 % schwanken (Philip et al. 1995, Schiffman et al. 1997, Schmitz et al. 2002, Weaver et al. 1997) und teilweise bis 29 % ansteigen (Gopal et al. 2001), niedrig. Diesem Patient musste sowohl bezüglich der Vortherapien, des Krankheitsansprechens und des Allgemeinzustandes mit Abstand das höchste Mortalitätsrisiko unter allen im Rahmen dieser Studie behandelten Patienten zugesprochen werden. Hinzuweisen ist des Weiteren auf den Anteil von 17,2 % der Patienten in dieser Studie mit einem Alter von  $\geq 60$  Jahren (maximal 67 Jahre) zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation.

In der differenzierten Betrachtung der beiden Lymphomentitäten (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom) wurde eine tendenziell deutliche Unterlegenheit der Therapieergebnisse von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom in der TEAM-Gruppe aufgezeigt. Trotz der geringen Fallzahl unterstreicht diese Tendenz die Beobachtung der bereits in der Diskussion bezüglich der Remissionsinduktion aufgezeigten Defizite des TEAM-Protokolls in der Behandlung von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom. Äquivalente Resultate konnten auch für das Gesamtüberleben festgestellt werden.

In der Darstellung der Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier bezüglich des Gesamtüberlebens (Abbildung 11) verläuft die Kurve für die TEAM-Gruppe mit einem im log-Rank-Test errechneten p-Wert von 0,021\* signifikant unter der der BEAM-Gruppe. Die TEAM-Kurve fiel initial steiler ab, erreichte und unterschritt nach 78 Monaten den Median. Jeweils ohne weiteres Erreichen eines statistischen Signifikanzniveaus bildeten die weiter dargestellten Überlebensfunktionen für die einzelnen Lymphomentitäten die bereits mehrfach dargestellte Unterlegenheit der Hodgkin-Lymphom-Patienten in der TEAM-Gruppe ab. Somit muss für das TEAM-Protokoll zunächst eine allgemeine und insbesondere für Hodgkin-Lymphom-Patienten geltende Unterlegenheit gegenüber dem BEAM-Protokoll postuliert werden.

Bezüglich des Remissionsstatus oder des spezifizierten Risikoscores konnten keine signifikant differierenden Verteilungen auf die beiden Lymphomentitäten dargestellt werden (Tabellen 21 und 22), so dass alleinig über ein erhöhtes Risikoprofil die erhöhten Rezidiv- und Mortalitätsraten von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom in der TEAM-Gruppe nicht sicher erklärt werden können.

In der Durchsicht der internationalen Literatur konnte bisher bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom kein Hinweis auf eine geringere Wirksamkeit eines auf Thiotepa-

basierenden Hochdosismotherapieprotokoll gegenüber einem auf BCNU basierenden Hochdosismotherapieprotokoll gefunden werden. Trotz der geringen Zahl an Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom ( $n=14$ ) zeigten die hier vorgestellten Ergebnisse eine statistische Kraft, die zu einer weiteren Diskussion und kritischen Bewertung des TEAM-Protokolls führen muss.

Nach der Sicherung des Hodgkin-Lymphoms als negativen Prognosefaktor in der TEAM-Gruppe wurde zur abschließenden Bewertung dieses alternativen Hochdosismotherapieprotokolls ein künstliches Patientenkollektiv gebildet, in welches zunächst alle Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten eingeschlossen wurden. Mit Hilfe der SPSS-Funktion einer Clusterbildung wurden mit der Gesamtsumme aller Risikofaktoren (RF-ES) als definierende Variable drei Gruppen gebildet. Zwei kleinere Gruppen enthielten Patienten mit sehr niedrigem und sehr hohem Risikoprofil und die dritte Gruppe Patienten mit einem mittleren Risikoprofil. Dadurch wurde es theoretisch ermöglicht den systemischen Verteilungsfehler bezüglich des Risikoprofils zu reduzieren und die Wertigkeit des TEAM-Protokolls auf die 44 verbleibenden Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten zu evaluieren. In dieser künstlich konstruierten Gruppe von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom und einem mittleren Risikoprofil zeigten die Überlebenskurven zwischen der BEAM- und TEAM-Gruppe kein signifikant unterschiedlichen Verlauf mehr (Abbildungen 9 und 14). Die Intention für die durchgeführte Clusteranalyse lag in der argumentativen Unterstützung der These, die signifikant erhöhte Mortalitätsrate innerhalb der TEAM-Gruppe sei nicht allein auf das Chemotherapieprotokoll, sondern wahrscheinlich auch auf das erhöhte Risikoprofil der nach dem TEAM-Protokoll behandelten Patienten zurückzuführen. Das statistische Konstrukt der Clusterbildung bietet keine Möglichkeit für das TEAM-Protokoll eine Patientengruppe zu definieren, in welcher von einer „nicht Unterlegenheit“ gegenüber dem BEAM-Protokoll gesprochen werden kann.

Auch wenn ein erhöhtes Risikoprofil, wie durch die Clusteranalyse gezeigt, die unterlegenen Therapieergebnisse innerhalb der TEAM-Gruppe mit erklären kann, bleibt die Frage nach der erhöhten Inzidenz an Rezidiven und Todesfällen von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom in der TEAM-Gruppe, für die keine statistisch signifikante Ungleichverteilung der Risikofaktoren gezeigt werden konnte, unbeantwortet. In der Literatur finden sich bei häufig fehlender Aufsplitterung der Therapieergebnisse auf die einzelnen Lymphomentitäten keine vergleichbaren Hinweise auf eine Unterlegenheit

Thiotepa-basierter Protokolle im Rahmen einer Hochdosischemotherapie bei Patienten mit einem Morbus Hodgkin. Waheed et al. (2004) konnten ein vergleichbares Ansprechen von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphompatienten unter einer Hochdosischemotherapie mit Thiotepa ( $750 \text{ mg/m}^2$ ), Mitoxantron und Carboplatin zeigen.

Inwieweit die hier dargestellte unterlegene Wirksamkeit des TEAM-Protokolls auf die im Vergleich relativ geringe Dosierung von Thiotepa (Jena:  $200 \text{ mg/m}^2$ ) zurückzuführen ist, lässt sich alleinig im Rahmen weiterer Untersuchungen klären, da die Vergleichbarkeit von Einzelsubstanzen in differierenden Protokollen mit wechselnden Begleitzytostatika nicht gegeben ist. Vorerst muss anhand dieser aktuellen Daten die Hochdosischemotherapie nach dem hier vorgestellten TEAM-Protokoll bei Patienten mit einem Morbus Hodgkin, insbesondere mit nicht erreichter Komplettremission, sehr zurückhaltend und kritisch gesehen werden.

Im internationalen Vergleich (Tabelle 38), unter Beachtung der bereits mehrfach erwähnten Einschränkungen bezüglich der Datenvergleichbarkeit, liegen die in Jena erhobenen Ergebnisse bezüglich der therapieassoziierten Mortalität, des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens in einem sehr guten Bereich.



Studie	Protokoll	Progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben	Therapieassoziierte Mortalität
(Shim et al. 2004)	BEAM	34 % (2 Jahre)	53 % (2 Jahre)	0
	CMT			
	TBI + x			
(McCoy et al. 2004)	Eto-Thio	32 % (3 Jahre)	40 % (3 Jahre)	1,5 % (01/65)
(Demirer et al. 2004)	TMCb	k.A.	62 % (2 Jahre)	9,3 % (4/43)
(Gopal et al. 2001)	BuMeITT	k.A.	20 % (4 Jahre)	29 % (7/24)
(Gutierrez-Delgado et al. 2003)	BuMeITT	46 % (3,5 Jahre)	53 % (3,5 Jahre)	12 %
(Wang et al. 2004)	CEB	58 % (1 Jahr)	60 % (1 Jahr)	k.A.
	BEAM	72 % (1 Jahr)	84 % (1 Jahr)	k.A.
(Waheed et al. 2004)	TMJ	43 % (5 Jahre)	64 % (5 Jahre)	4 % (4/100)
(Zauch et al. 2008)	BuMeITT	60 % (2 Jahre)	70 % (2 Jahre)	k.A.
	BEAM	38 % (2 Jahre)	50 % (2 Jahre)	k.A.
(Jo et al. 2008)	BEAC	20 % (4 Jahre)	24 % (4 Jahre)	7,1 % (6/97)
	BEAM	60 % (4 Jahre)	62 % (4 Jahre)	
Jena '10	BEAM	61 % (5 Jahre)	79 % (5 Jahre)	0
	TEAM	49 % (5 Jahre)	53 % (5 Jahre)	3,7 % (1/27)

**Tabelle 38: Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben im internationalen Studienvergleich.**

Nach der Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation liegt die kumulative Inzidenz an sekundären, therapieassoziierten soliden Tumoren bei 1,5 % - 3 % nach 5 - 10 Jahren (Bhatia et al. 2001). Deutlich höher ist die Rate an sekundären, myelodysplastischen Syndromen und akuten Leukämien, die mit 3 – 5 % beziehungsweise 10 - 20 % nach fünf beziehungsweise zehn Jahren angegeben werden (Micallef et al. 2000, Pedersen-Bjergaard et al. 2000). Insbesondere die (Vor-)Behandlung mit Alkylanzien, Etoposid, Fludarabin, einer Bestrahlung und das Patientenalter konnten als Risikofaktoren eruiert werden (Micallef et al. 2000, Pedersen-Bjergaard et al. 2000). Die Frage, ob die Hochdosischemotherapie selbst, oder die mehr oder minder ausgeprägte Vortherapie einen höheren Einfluss auf die Rate an Sekundärmalignomen hat, ist offen (Blume und Thomas 2000). In einer retrospektiven Untersuchung von 12 Patienten, die nach autologer Blutstammzelltransplantation ein myelodysplastisches Syndrom entwickelten, konnte bei neun Patienten bereits zum Zeitpunkt der Stammzellgewinnung in diesem Material entsprechende klonale Chromosomenaberrationen nachgewiesen werden (Abruzzese et al. 1999). In der insgesamt 11-jährigen Nachbeobachtungszeit dieser

Studie (4,6 Jahre im Mittel) konnte das Auftreten eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms nach der Therapie eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms als einzige sekundäre Neoplasie beobachtet werden.

Als eine weitere schwerwiegende und nicht selten letal verlaufende mit einer BCNU-Therapie assoziierte Komplikation ist die sekundäre Ausbildung einer Lungenfibrose nach einer BCNU enthaltenden Hochdosistherapie besonders gefürchtet. Die Ursache für das Auftreten einer sekundären pulmonalen Fibrosierung nach einer Therapie mit BCNU wird auf eine Störung des Gluthation-System zurückgeführt (Stahl und Eisenbrand 1991). In der Literatur werden pulmonale Komplikationen unter der Therapie mit BCNU mit einer Häufigkeit von 16 - 64 % angegeben (Ager et al. 1996, Cagnoni et al. 1998, Chap et al. 1997, Phillips et al. 1983, Reece et al. 1994, Rubio et al. 1997, Seiden et al. 1992, Selker et al. 1980, Weaver et al. 1993, Wheeler et al. 1990, Wilczynski et al. 1998). In der Fachinformation für BCNU (Bristol-Myers\_Squibb 2009) wird die mittlere Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Komplikationen mit 30 % angegeben. Das Auftreten respiratorischer Akut- und Spättoxizitäten konnte mit einer kumulativen Dosisabhängigkeit in Verbindung gebracht werden, so dass durchgeführte Dosisescalationsversuche und retrospektive Auswertungen eine Anhebung der BCNU-Gesamtdosis über 500 mg/m<sup>2</sup> als nicht mehr zu vertreten erscheinen lassen (Alessandrino et al. 2000, Patti et al. 1993, Reece et al. 1991, Reece et al. 1999, Stiff et al. 1998, Wheeler et al. 1990, Zulian et al. 1989). Eine BCNU-Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> hat sich im Rahmen des BEAM-Protokolls bewährt und durchgesetzt.

Mit den in Kapitel 5.3.5. beschriebenen vier Fallbeispielen bestätigten die hier vorgestellten Ergebnisse die Vermutung eines geringeren Auftretens an fibrotischen pulmonalen Veränderungen nach der Therapie mit dem TEAM-Protokoll. Mehr als die Bestätigung einer Vermutung kann hieraus nicht impliziert werden, da sowohl die Patientenzahl klein, die Nachbeobachtungszeit von im Mittel 4,6 Jahren noch relativ gering und die Assoziation der beschriebenen pulmonalen Spätkomplikation mit der vorangegangenen Hochdosistherapie statistisch nicht eindeutig möglich ist.

## **6.5. Risikoprofil und Prognosefaktoren**

In der Therapie von Patienten mit einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom stellt der International-Prognostic-Index (IPI) unter Einbeziehung des Alters, des Krankheitsstadiums, des Serumspiegels der Laktatdehydrogenase, des extranodalen Befalls und des Allgemeinzustandes das stärkste Werkzeug zur Einschätzung der

Prognose des Patienten dar. Dieser Zusammenhang wurde in vielen, zum Teil auch randomisierten Studien bestätigt (Blay et al. 1998, Fisher et al. 1993, The\_International\_Non-Hodgkin's\_Lymphoma\_Prognostic\_Factors\_Project 1993). In der Situation einer rezidierten Lymphomerkkrankung haben die zurückliegende Remissionsdauer und das Ansprechen auf die Salvagetherapie maßgebenden Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch im Fall eines Krankheitsrezidivs lässt der IPI-Index auf die weitere Prognose schließen.

Das hier vorgestellte Patientenkollektiv wurde retrospektiv ausgewertet, nachdem die empirische Entscheidung eines Arztes für das jeweilige Behandlungsprotokoll verantwortlich war. Somit konnte von keiner homogenen Patientenverteilung auf die beiden Behandlungsarme ausgegangen werden. Da insbesondere kardio-pulmonale Risikofaktoren für die Wahl des alternativen TEAM-Protokolls mit auslösend waren und diese wie auch andere die Vortherapien betreffenden Risikofaktoren über den IPI-Score nicht abgebildet werden, wurden spezifische Risikofaktoren definiert, in zwei Gruppen zusammengefasst und über einen Score und Summenwerte dargestellt. Von den 12 definierten Risikofaktoren lagen drei bereits signifikant häufiger in der TEAM-Gruppe vor (Vorliegen einer pulmonalen Diffusionsstörung,  $> 1$ . Rezidiv,  $> 3$  Therapieregime in der Vortherapie). Sowohl in der Score- als auch in der Summendarstellung kann eine signifikant höhere Belastung mit Risikofaktoren für die TEAM-Gruppe semiquantitativ dargestellt werden. Somit hatten wir nun die Möglichkeit die vermutete Ungleichverteilung abzubilden. In den durchgeführten univariaten COX-Regressionsanalysen konnte für vier der 12 definierten Risikofaktoren (pulmonale Obstruktion, pulmonal bildgebender Befund, nicht erreichte Komplettremission,  $> 3$  Therapieregime in der Vortherapie) ein signifikant auf das Mortalitätsrisiko nehmender Einfluss gesehen werden. Für den erstellten Risikoscore (RW) konnte keine signifikante Hazard-Ratio berechnet werden, wohl aber für die Gesamtsumme der Risikofaktoren (RF-ES), so dass die Nutzung von RF-ES als definierende Variable im Rahmen der durchgeführten Clusteranalysen sinnvoll erschien.

Insbesondere in der Interpretation der Therapieergebnisse halten wir die hier genutzte Darstellung des Risikoprofils für angebracht und notwendig, um die auf den ersten Blick deutliche Unterlegenheit des TEAM-Protokolls im Weiteren zu relativieren und zu spezifizieren. Aufgrund der zum Teil sehr spezifizierten Auswahl der genutzten

Risikofaktoren kann von einer allgemeinen Anwendbarkeit des hier dargestellten Systems der Risikoprofilerstellung nicht ausgegangen werden.

Bezüglich der im Weiteren durchgeführten univariaten COX-Regressionsanalysen fiel neben der Assoziation der leukozytären Rekonstitution zum Gesamtüberleben insbesondere die zum progressionsfreien Überleben auf. Hier muss postuliert werden, dass diese Assoziation logisch nicht haltbar, sondern eher über das erhöhte Mortalitäts- und Rezidivrisiko in der TEAM-Gruppe zu erklären ist.

In den multivariaten COX-Regressionsanalysen bestätigte sich die nicht erreichte Komplettremission vor Einleitung der Hochdosischemotherapie als einflussreichster Risikofaktor auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. In der rückwärts gerichteten Analyse wird das multivariate Regressionsmodell noch durch die Wahl des Hochdosischemotherapieprotokolls signifikant ergänzt. Hieraus lässt sich ableiten, dass Patienten mit fehlender Komplettremission, auch bei vorhandenen Risikokonstellationen, in Bezug auf das Gesamtüberleben von einer Hochdosischemotherapie nach dem TEAM-Protokoll wahrscheinlich nicht profitieren. Bei bestehender Komplettremission aber scheint die Wahl des Chemotherapieprotokolls keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu nehmen.

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen bestätigen die bereits bezüglich der Clusteranalyse formulierte These, dass die hier dargestellte statistische Unterlegenheit des TEAM-Protokolls nicht automatisch für eine fehlende Anwendbarkeit desselben in der Therapie des rezidierten oder therapierefraktären Lymphoms spricht. Gleiches gilt für eine Aussage über eine potentiell unterlegene Wertigkeit von Thiotepa gegenüber BCNU. Wir sehen im allgemeinen internationalen Vergleich für das TEAM-Protokoll keine sichere Unterlegenheit. Unter Beachtung des beschriebenen erhöhten Risikoprofils der mit TEAM behandelten Patienten kann zunächst einmal eine durchschnittliche Wirksamkeit desselben in der Therapie des rezidierten und therapierefraktären Lymphoms angenommen werden. Des Weiteren war es aber möglich Patientengruppen zu definieren (Hodgkin-Lymphom, fehlende komplette Remission vor Einleitung der Hochdosischemotherapie), die nach unseren Daten eindeutig von einer Therapie nach dem BEAM-Protokoll profitierten. Ob durch eine Dosisescalation des Thiotepa die Unterlegenheit im Speziellen oder allgemein aufgehoben werden kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

## 7. SCHLUßFOLGERUNG

### Beantwortung der gestellten Zielsetzungen

1. *Sind die Ergebnisse bezüglich des Therapieansprechens und der Prognose von Lymphompatienten, die einer Hochdosismchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen werden, in unserer Klinik mit denen in der Literatur angegebenen Daten vergleichbar?*

Die in unserer Klinik erhobenen Daten bezüglich der durchgeführten Hochdosismchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sind denen in der Literatur wiedergegebenen keinesfalls unterlegen und zeigen stellenweise deutlich überlegene Einzelergebnisse.

2. *Kann durch den Austausch von BCNU gegen Thiotepa das Nebenwirkungsprofil der Hochdosismchemotherapie, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von Spätkomplikationen (Lungenfibrose, Sekundärmalignome), beeinflusst werden?*

Bezüglich der Akuttoxizitäten unter der Chemotherapieapplikation kann die Nebenwirkungsrate durch Ersatz von BCNU durch Thiotepa gesenkt werden. Ein weiterer Einfluss auf Organtoxizitäten kann, neben einer Verlängerung der Leukopeniephase um einen Tag, nicht gesehen werden. Pulmonale Spätkomplikationen scheinen unter der Therapie mit Thiotepa seltener aufzutreten – wenn auch diese Frage noch nicht abschließend beantwortet werden kann.

Da die verlängerte Leukopeniephase gegebenenfalls auch mit einer geringeren eingesetzten Transplantatmenge assoziiert werden kann, erscheint das TEAM-Protokoll bezüglich der Nebenwirkungsrate dem BEAM-Protokoll nicht unterlegen.

3. *Inwieweit sind die beiden jeweils mit BCNU (BEAM) oder Thiotepa (TEAM) behandelten Patientengruppen bezüglich ihres Risikoprofils miteinander vergleichbar?*

Da die Patienten unter rein empirischen Gesichtspunkten, unter der Prämisse die bestehenden kardio-pulmonale Risikokonstellationen durch die Applikation einer potentiell besser verträglichen Therapiealternative zu egalisieren, auf die beiden Behandlungsprotokolle verteilt wurden, lag zwischen den hier untersuchten Therapiegruppen ein deutlicher Verteilungsfehler vor. Dieser konnte mit einem hier erstellten und etablierten innovativen Model der Risikoprofilabschätzung quantifiziert

und nachvollziehbar abgebildet werden und abschließend ein für die TEAM-Gruppe statistisch signifikant höheres Risikoprofil beschrieben.

*4. Können Beeinflussungen des Therapieansprechens, des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens durch den Austausch von BCNU gegen Thiotepa nachgewiesen werden und können diese potentiell nachweisebaren Variationen auf den Austausch der Alkylanzien oder das potentiell variierende Risikoprofil zwischen den beiden Behandlungsgruppen zurückgeführt werden?*

Die erhobenen Therapieergebnisse waren in der TEAM-Gruppe denen der BEAM-Gruppe weitestgehend unterlegen. In der TEAM-Gruppe wurden weniger Remissionen induziert, mehr Rezidive und eine erhöhte Mortalität beobachtet. Nach Angleichung des Risikoprofils der beiden Therapiegruppen und somit dem Versuch der Aufhebung des beschriebenen Verteilungsfehlers zeigten sich beide Hochdosismotherapieprotokolle in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom als weitestgehend gleichwertig. Eine sichere kausale Erklärung dieser Beobachtungen war nicht möglich. Eine im internationalen Vergleich deutlich reduzierte kumulative Gesamtdosis von Thiotepa musste jedoch in die weiteren Überlegungen mit eingeschlossen werden.

*5. Fallen Subgruppen von Patienten auf, die von einer Behandlung mit BCNU oder Thiotepa profitieren?*

Patienten, die nach der initialen Rezidivtherapie keine komplette Remission erreichen konnten, scheinen nicht von einer Hochdosismotherapie nach dem TEAM-Protokoll vor Durchführung der autologen Stammzelltransplantation zu profitieren. Ob das Vorhandensein kardio-pulmonaler Risikofaktoren den Verzicht auf das Standard-BEAM-Protokoll rechtfertigt, muss individuell entschieden werden.

Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom, insbesondere mit inkomplettem Therapieansprechen, profitieren in den hier vorgestellten Daten von einer Therapie im Rahmen eines auf BCNU basierenden Hochdosismotherapieprotokolls (BEAM-Protokoll).

*6. Welche initialen Patientenmerkmale korrelieren mit dem Gesamtüberleben in dem hier untersuchten Patientenkollektiv?*

Im multivariaten Regressionsmodell erhöhte das Fehlen einer Komplettremission vor Einleitung der Hochdosischemotherapie das Mortalitätsrisiko um den Faktor 7,9. Die Wahl des TEAM-Protokolls erhöhte in diesem Modell das Risiko zusätzlich um den Faktor 2,8. Unter Postulierung einer bestehenden Komplettremission zeigte sich die errechnete Summe aus allen Risikofaktoren (RF-ES) mit einer Risikosteigerung um 63 % pro hinzukommenden Risikofaktor zusammen mit dem Alter des Patienten (Risikosteigerung von 4 % pro Jahr) als statistisch signifikant Einfluss nehmend. In einem univariaten Regressionsmodell konnte eine signifikante Einflussnahme auch für die Intensität der Vortherapien (Anzahl der Therapieregime) gezeigt werden.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

- Abruzzese E, Radford JE, Miller JS, Vredenburgh JJ, Rao PN, Pettenati MJ, Cruz JM, Perry JJ, Amadori S, Hurd DD. 1999. Detection of abnormal pretransplant clones in progenitor cells of patients who developed myelodysplasia after autologous transplantation. *Blood*, 94 (5):1814-1819.
- Ager S, Mahendra P, Richards EM, Bass G, Baglin TP, Marcus RE. 1996. High-dose carmustine, etoposide and melphalan ('BEM') with autologous stem cell transplantation: a dose-toxicity study. *Bone Marrow Transplant*, 17 (3):335-340.
- Aisenberg AC, Krontiris TG, Mak TW, Wilkes BM. 1985. Rearrangement of the gene for the beta chain of the T-cell receptor in T-cell chronic lymphocytic leukemia and related disorders. *N Engl J Med*, 313 (9):529-533.
- Alas S, Bonavida B. 2001. Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs. *Cancer Res*, 61 (13):5137-5144.
- Alavanja MC, Blair A, Masters MN. 1990. Cancer mortality in the U.S. flour industry. *J Natl Cancer Inst*, 82 (10):840-848.
- Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, Caldera D, Martinelli G, Vitulo P, Malcovati L, Nascimbene C, Varettoni M, Volpini E, Klersy C, Bernasconi C. 2000. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 25 (3):309-313.
- Antman K, Eder JP, Elias A, Ayash L, Shea TC, Weissman L, Critchlow J, Schryber SM, Begg C, Teicher BA, et al. 1990. High-dose thiotepa alone and in combination regimens with bone marrow support. *Semin Oncol*, 17 (1 Suppl 3):33-38.
- Antman K, Ayash L, Elias A, Wheeler C, Hunt M, Eder JP, Teicher BA, Critchlow J, Bibbo J, Schnipper LE, et al. 1992. A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol*, 10 (1):102-110.
- Appelbaum FR, Deisseroth AB, Graw RG, Jr., Herzig GP, Levine AS, Magrath IT, Pizzo PA, Poplack DG, Ziegler JL. 1978. Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's lymphoma in relapse. *Cancer*, 41 (3):1059-1063.



- Armitage JO. 1993. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 328 (14):1023-1030.
- Askling J, Ekbom A. 2001. Risk of non-Hodgkin's lymphoma following tuberculosis. *Br J Cancer*, 84 (1):113-115.
- Ayash LJ, Elias A, Ibrahim J, Schwartz G, Wheeler C, Reich E, Lynch C, Warren D, Shapiro C, Richardson P, Hurd D, Schnipper L, Frei E, 3rd, Antman K. 1998. High-dose multimodality therapy with autologous stem-cell support for stage IIIB breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 16 (3):1000-1007.
- Bateman JC. 1955. Chemotherapy of solid tumors with triethylene thiophosphoramide. *N Engl J Med*, 252 (21):879-887.
- Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, Krishnan A, Molina A, Nademanee A, Niland JC, Parker PA, Snyder DS, Spielberger R, Stein A, Forman SJ. 2001. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 19 (2):464-471.
- Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T. 1998. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood*, 92 (10):3562-3568.
- Blume KG, Forman SJ. 1992. High-dose etoposide (VP-16)-containing preparatory regimens in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Semin Oncol*, 19 (6 Suppl 13):63-66.
- Blume KG, Thomas ED. 2000. A review of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 6 (1):1-12.
- Bodey GP. 1986. Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med*, 81 (1A):11-26.
- Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. 1975. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*, 36 (1):252-259.
- Brill N, Baehr G, Rosenthal N. 1925. Generalized gigant lymph node hyperplasie of lymph nodes and spleen. A hiterto undiscribed type. *Journal of the American Medical Association*, 84:668-671.
- Bristol-Myers\_Squibb. 2009. Carmubris. Fachinformation, (Stand 04/2009).
- Brugger W, Bross K, Frisch J, Dern P, Weber B, Mertelsmann R, Kanz L. 1992. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by sequential administration of

- interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following polychemotherapy with etoposide, ifosfamide, and cisplatin. *Blood*, 79 (5):1193-1200.
- Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL. 2000. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 89 (11):2315-2321.
- Burkitt D. 1958. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg*, 46 (197):218-223.
- Cabanillas F, Hagemeister FB, Bodey GP, Freireich EJ. 1982. IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood*, 60 (3):693-697.
- Cabanillas F, Hagemeister FB, McLaughlin P, Velasquez WS, Riggs S, Fuller L, Smith T. 1987. Results of MIME salvage regimen for recurrent or refractory lymphoma. *J Clin Oncol*, 5 (3):407-412.
- Cagnoni PJ, Nieto Y, Shpall EJ, Bearman SI, Baron AE, Ross M, Matthes S, Dunbar SE, Jones RB. 1998. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support as part of combined modality therapy in patients with inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*, 16 (5):1661-1668.
- Canellos GP. 1991. Is there an effective salvage therapy for advanced Hodgkin's disease? *Ann Oncol*, 2 Suppl 1:1-7.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. 1971. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*, 31 (11):1860-1861.
- Carli PM, Boutron MC, Maynadie M, Bailly F, Caillot D, Petrella T. 1994. Increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas: evidence for a recent sharp increase in France independent of AIDS. *Br J Cancer*, 70 (4):713-715.
- Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, McNally R, Morgan G, de Sanjose S, Tumino R, Vornanen M. 1999. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer*, 35 (4):627-633.
- Chang KL, Albuja PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM. 1993. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood*, 81 (2):496-501.

- Chap L, Shpiner R, Levine M, Norton L, Lill M, Glaspy J. 1997. Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer: a non-invasive approach to diagnosis and treatment. *Bone Marrow Transplant*, 20 (12):1063-1067.
- Chiu BC, Dave BJ, Blair A, Gapstur SM, Zahm SH, Weisenburger DD. 2006. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 108 (4):1363-1369.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. 2002. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 346 (4):235-242.
- de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, Spinelli JJ, Zheng T, Zhang Y, Franceschi S, Talamini R, Holly EA, Grulich AE, Cerhan JR, Hartge P, Cozen W, Boffetta P, Brennan P, Maynadie M, Cocco P, Bosch R, Foretova L, Staines A, Becker N, Nieters A. 2008. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6 (4):451-458.
- Demirer T, Ayli M, Fen T, Ozcan M, Arat M, Buyukberber S, Arslan O, Gurman G, Akan H, Ilhan O. 2004. High-dose thiotepa, melphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoma -- a retrospective evaluation. *Bone Marrow Transplant*, 34 (9):781-786.
- Demirer T, Ilhan O, Mandel NM, Arat M, Gunel N, Celebi H, Ustun C, Akan H, Demirer S, Aydintug S, Uysal A, Koc H. 2000. A phase I dose escalation study of high-dose thiotepa, melphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 25 (7):697-703.
- DeVita VT, Jr., Hubbard SM. 1993. Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 328 (8):560-565.
- Devita VT, Jr., Serpick AA, Carbone PP. 1970. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 73 (6):881-895.
- DeVita VT, Jr., Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. 1975. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet*, 1 (7901):248-250.
- Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Lathan B, Hasenclever D, Pfreundschuh M, Loeffler M, Lieberz D, Koch P, Adler M, Tesch H. 1997. BEACOPP: an intensified

- chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*, 8 (2):143-148.
- Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Sieber M, Rueffer JU, Sextro M, Engert A, Wolf J, Hermann R, Holmer L, Stappert-Jahn U, Winnerlein-Trump E, Wulf G, Krause S, Glunz A, von Kalle K, Bischoff H, Haedicke C, Duehmke E, Georgii A, Loeffler M. 1998. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*, 16 (12):3810-3821.
- Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori Costantini A, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, De Sanjose S, Chiu BC, Dal Maso L, Cocco P, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Grulich AE, Cozen W. 2008. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*, 111 (8):4029-4038.
- Ferreri AJ, Dognini GP, Ponzoni M, Pecciarini L, Cangi MG, Santambrogio G, Resti AG, De Conciliis C, Magnino S, Pasini E, Vicari N, Dolcetti R, Doglioni C. 2008. Chlamydia-psittaci-eradicating antibiotic therapy in patients with advanced-stage ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol*, 19 (1):194-195.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. 2005. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 23 (18):4117-4126.
- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. 1992. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*, 52 (19 Suppl):5465s-5467s.
- Finlay JL, August C, Packer R, Zimmerman R, Sutton L, Freid A, Rorke L, Bayever E, Kamani N, Kramer E, et al. 1990. High-dose multi-agent chemotherapy followed by bone marrow 'rescue' for malignant astrocytomas of childhood and adolescence. *J Neurooncol*, 9 (3):239-248.
- Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmesttraux A, Wundisch T, Neubauer A, Raderer M, Savio A. 2007. Most patients with minimal histological residuals of

- gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut*, 56 (12):1685-1687.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Jr., Miller TP. 1993. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 328 (14):1002-1006.
- Fliedner TM, Steinbach KH. 1988. Repopulating potential of hematopoietic precursor cells. *Blood Cells*, 14 (2-3):393-410.
- Frei E, 3rd, Cucchi CA, Rosowsky A, Tantravahi R, Bernal S, Ervin TJ, Ruprecht RM, Haseltine WA. 1985. Alkylating agent resistance: in vitro studies with human cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82 (7):2158-2162.
- Gianni AM, Siena S, Bregni M, Lombardi F, Gandola L, Valagussa P, Bonadonna G. 1991. Prolonged disease-free survival after high-dose sequential chemo-radiotherapy and haemopoietic autologous transplantation in poor prognosis Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 2 (9):645-653.
- Gianni AM, Bregni M, Siena S, Villa S, Sciorelli GA, Ravagnani F, Pellegris G, Bonadonna G. 1989. Rapid and complete hemopoietic reconstitution following combined transplantation of autologous blood and bone marrow cells. A changing role for high dose chemo-radiotherapy? *Hematol Oncol*, 7 (2):139-148.
- Gilbert R. 1939. Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant lymphogranulomatosis). Anatomic and clinical foundation; governing principles; results. *American Journal of Roentgenology*, 41:198-241.
- Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, Engels EA. 2007. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*, 297 (18):2010-2017.
- Goldie JH, Coldman AJ. 1979. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 63 (11-12):1727-1733.
- Goodman JW, Hodgson GS. 1962. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood*, 19:702-714.
- Goodman LS, Wintrobe MM, Damashek W, Goodman MJ, Gilman AZ, McLennan MI. 1946. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(betachloroethyl)amino hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied

- and miscellaneous disorders. *Journal of the American Medical Association*, 132:126-132.
- Gopal AK, Gooley TA, Golden JB, Maloney DG, Bensinger WI, Petersdorf SH, Appelbaum FR, Press OW. 2001. Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in adults 60 years of age and older. *Bone Marrow Transplant*, 27 (6):593-599.
- Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, Intragumtornchai T, Kaiser U, Kluin-Nelemans HC, Martelli M, Milpied NJ, Santini G, Verdonck LF, Vitolo U, Schwarzer G, Engert A. 2007. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 33 (4):338-346.
- Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek A, Martelli M, Sebban C, Milpied N, Bron D, Cahn JY, Somers R, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Van Der Lelie H, Chauvin F. 1998. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol*, 16 (10):3264-3269.
- Gutensohn N, Cole P. 1980. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Semin Oncol*, 7 (2):92-102.
- Gutensohn N, Cole P. 1981. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 304 (3):135-140.
- Gutierrez-Delgado F, Holmberg L, Hooper H, Petersdorf S, Press O, Maziarz R, Maloney D, Chauncey T, Appelbaum F, Bensinger W. 2003. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiotepa compared to a radiation-based regimen. *Bone Marrow Transplant*, 32 (3):279-285.
- Hagemeister FB, Tannir N, McLaughlin P, Salvador P, Riggs S, Velasquez WS, Cabanillas F. 1987. MIME chemotherapy (methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate, etoposide) as treatment for recurrent Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 5 (4):556-561.
- Haion C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Dupriez B, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Biron P, Briere J, Gaulard P, Reyes F. 1997. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 15 (3):1131-1137.

- Haïoun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Morel P, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Sebban C, Briere J, Gaulard P, Reyes F. 2000. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol*, 18 (16):3025-3030.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. 1999. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*, 17 (12):3835-3849.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. 1994. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84 (5):1361-1392.
- Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V. 1996. Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*, 7 Suppl 4:95-98.
- Heideman RL, Cole DE, Balis F, Sato J, Reaman GH, Packer RJ, Singher LJ, Ettinger LJ, Gillespie A, Sam J, et al. 1989. Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa. *Cancer Res*, 49 (3):736-741.
- Herzig RH. 1991. High-dose etoposide and marrow transplantation. *Cancer*, 67 (1 Suppl):292-298.
- Heuser E, Behringer K, Engert A, Diehl V. 2007. Hodgkin-Lymphom. Seeber / Schütte (Hrsg): *Therapiekonzepte Onkologie 5*, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage Springer Verlag, 318 - 341.
- Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, Hamilton-Dutoit S, Eriksen LS, Frisch M, Ekbom A, Melbye M. 2000. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst*, 92 (18):1522-1528.
- Hodgkin T. 1832. On some morbid appearances of absorbant glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions*, 17:68-114.
- Holland HK, Dix SP, Geller RB, Devine SM, Heffner LT, Connaghan DG, Hillyer CD, Hughes LL, Miller RL, Moore MR, Winton EF, Wingard JR. 1996. Minimal

- toxicity and mortality in high-risk breast cancer patients receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin plus autologous marrow/stem-cell transplantation and comprehensive supportive care. *J Clin Oncol*, 14 (4):1156-1164.
- IARC. 2008. Tumours of haemotopoetic and lymphoid tissue. 2 ed. IARC Press, Lyon.
- Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Eldredge JH. 1951. Recovery from radiation injury. *Science*, 113 (2940):510-511.
- Jo JC, Kang BW, Jang G, Sym SJ, Lee SS, Koo JE, Kim JW, Kim S, Huh J, Suh C. 2008. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. *Ann Hematol*, 87 (1):43-48.
- Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. 1996. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med*, 184 (4):1495-1505.
- Kaplan E, Meier P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53:457-481.
- Klimm B, Sieber M, Diehl V. 2010. Kapitel 77: Hodgkin-Lymphome. Hiddemann / Martram (Hrsg): *Die Onkologie 2 Auflage Springer Verlag*:1575-1589.
- Kohler G, Milstein C. 1975. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256 (5517):495-497.
- Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Flidner TM. 1986. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood*, 67 (2):529-532.
- Korsmeyer SJ, Hieter PA, Ravetch JV, Poplack DG, Waldmann TA, Leder P. 1981. Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemic pre-B-cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78 (11):7096-7100.
- Krebsregister. 2004. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken.
- Kundrat H. 1893. Über Lympho-Sarkomatose. . *Wiener Klinische Wochenschrift*, 6:234-239.
- Kuppers R, Rajewsky K. 1998. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol*, 16:471-493.



- Kuppers R, Zhao M, Hansmann ML, Rajewsky K. 1993. Tracing B cell development in human germinal centres by molecular analysis of single cells picked from histological sections. *EMBO J*, 12 (13):4955-4967.
- Lacher MJ, Durant JR. 1965. Combined Vinblastine and Chlorambucil Therapy of Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med*, 62:468-476.
- Lazarus HM, Reed MD, Spitzer TR, Rabaa MS, Blumer JL. 1987. High-dose i.v. thiotepa and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for therapy of refractory cancer. *Cancer Treat Rep*, 71 (7-8):689-695.
- Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Gajewski JL, Gale RP, Keating A, Klein JP, Miller CB, Phillips GL, Reece DE, Sobocinski KA, van Besien K, Horowitz MM. 1999. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*, 17 (2):534-545.
- Lee AY, Connors JM, Klimo P, O'Reilly SE, Gascoyne RD. 1997. Late relapse in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOP-B. *J Clin Oncol*, 15 (5):1745-1753.
- Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E, Hermelink HK. 1978. Malignant lymphomas other than Hodgkins's disease. *Histology, Cytology, Ultrastructure, Immunology*. Springer Verlag, New York.
- Liebowitz D. 1998. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med*, 338 (20):1413-1421.
- Lim U, Morton LM, Subar AF, Baris D, Stolzenberg-Solomon R, Leitzmann M, Kipnis V, Mouw T, Carroll L, Schatzkin A, Hartge P. 2007a. Alcohol, smoking, and body size in relation to incident Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma risk. *Am J Epidemiol*, 166 (6):697-708.
- Lim U, Wang SS, Hartge P, Cozen W, Kelemen LE, Chanock S, Davis S, Blair A, Schenk M, Rothman N, Lan Q. 2007b. Gene-nutrient interactions among determinants of folate and one-carbon metabolism on the risk of non-Hodgkin lymphoma: NCI-SEER case-control study. *Blood*, 109 (7):3050-3059.
- Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. 1993. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*, 341 (8852):1051-1054.

- Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J. 2006. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*, 37 (5):439-449.
- Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, Phares JC, Jaffe ES, Urba WJ, DeVita VT, Jr. 1992. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol*, 10 (2):210-218.
- Lorenz E, Congdon CC. 1954. Modification of lethal irradiation injury in mice by injection of homologous or heterologous bone. *J Natl Cancer Inst*, 14 (4):955-965.
- Lorenz E, Congdon C, Uphoff D. 1952. Modification of acute irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections. *Radiology*, 58 (6):863-877.
- Lukes RJ, Collins RD. 1974. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, 34 (4 Suppl):suppl:1488-1503.
- Lukes RJ, Butler J, Hicks EB. 1966. [The prognosis of Hodgkin's disease according to the histologic type and the clinical stage. Role of the reactions of the host]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 6 (1):15-22.
- Majolino I, Pearce R, Taghipour G, Goldstone AH. 1997. Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Data. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 15 (2):509-517.
- Maximow A. 1909. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. *Folia Haemat*. 8.
- McCoy AG, Smith EP, Atkinson ME, Baranski B, Kahl BS, Juckett M, Mitchell T, Gangnon R, Longo WL. 2004. A novel preparative regimen for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma: long-term experience with etoposide and thiotepa. *Bone Marrow Transplant*, 33 (1):19-24.

- McGovern JJ, Russell PS, Atkins L, Webster EW. 1959. Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission. *N Engl J Med*, 260 (14):675-683.
- McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, Gutterman J, Coltman C, Moon TE. 1976. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*, 38 (4):1484-1493.
- Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MD. 1991. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 9 (2):339-347.
- Micallef IN, Lillington DM, Apostolidis J, Amess JA, Neat M, Matthews J, Clark T, Foran JM, Salam A, Lister TA, Rohatiner AZ. 2000. Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*, 18 (5):947-955.
- Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. 1995. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 13 (3):588-595.
- Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, Naukkarinen A, Brincker H, Olsen J, Coeburgh JW, Vrints LW, Clayden D, McNally R, Jack A, Carli PM, Petrella T, Tomino R, D'Lollo S, Barchielli A, Cartwright R. 1997. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol*, 8 Suppl 2:49-54.
- Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. 2004. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*, 124 (5):645-652.
- Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, Orentreich N, Polk BF, Vogelmann J. 1989. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med*, 320 (11):689-695.
- Musshoff K. 1977. [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie*, 153 (4):218-221.
- Nademanee A, Sniecinski I, Schmidt GM, Dagis AC, O'Donnell MR, Snyder DS, Parker PM, Stein AS, Smith EP, Molina A, et al. 1994. High-dose therapy followed by

- autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol*, 12 (10):2176-2186.
- NCI\_Non-Hodgkin's\_Classification. 1985. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. *Cancer*, 55 (1):91-95.
- Nothdurft W, Bruch C, Fliedner TM, Ruber E. 1977. Studies on the regeneration of the CFU-C population in blood and bone marrow of lethally irradiated dogs after autologous transfusion of cryopreserved mononuclear blood cells. *Scand J Haematol*, 19 (5):470-481.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5 (6):649-655.
- Passweg JR, Rowlings PA, Armitage JO, Gale RP, Pelz CJ, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM. 1995. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry and Autologous Blood and Marrow Transplant Registry - North America. *Clin Transpl*:117-127.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT. 2008. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*, 148 (10):728-736.
- Patti C, Majolino I, Scime R, Indovina A, Vasta S, Liberti G, Gentile S, Santoro A, Pisa R, Caronia F. 1993. High-dose cyclophosphamide, etoposide and BCNU (CVB) with autologous stem cell rescue in malignant lymphomas. *Eur J Haematol*, 51 (1):18-24.
- Pearce N, Bethwaite P. 1992. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma: occupational and environmental factors. *Cancer Res*, 52 (19 Suppl):5496s-5500s.
- Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. 2000. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood*, 95 (11):3273-3279.
- Pfreundschuh M, Hasenclever D, Loeffler M, Ehninger G, Schmitz N, Kirchner H, Koch P, Lathan B, Rueffer U, Sextro M, Franklin J, Tesch H, Diehl V. 2001. Dose escalation of cytotoxic drugs using haematopoietic growth factors: a randomized

- trial to determine the magnitude of increase provided by GM-CSF. *Ann Oncol*, 12 (4):471-477.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H, Hasenclever D, Schmitz N, Loeffler M. 2004a. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*, 104 (3):634-641.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M. 2004b. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*, 104 (3):626-633.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, Lopez-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M. 2006. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*, 7 (5):379-391.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. 1995. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 333 (23):1540-1545.
- Phillips GL, Fay JW, Herzig GP, Herzig RH, Weiner RS, Wolff SN, Lazarus HM, Karanes C, Ross WE, Kramer BS. 1983. Intensive 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), NSC #4366650 and cryopreserved autologous marrow transplantation for refractory cancer. A phase I-II study. *Cancer*, 52 (10):1792-1802.
- Przepiorka D, Nath R, Ippoliti C, Mehra R, Hagemeister F, Diener K, Dimopoulos M, Giralt S, Khouri I, Samuels B, et al. 1995. A phase I-II study of high-dose thiotepa, busulfan and cyclophosphamide as a preparative regimen for autologous transplantation for malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 17 (5-6):427-433.

- Pusey WA. 1939. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays: a preliminary report. *Journal of the American Medical Association*, 38:166-169.
- Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Fay JW, Greer JP, Herzig GP, Herzig RH, Klingemann HG, LeMaistre CF, et al. 1991. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 9 (10):1871-1879.
- Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, Barnett MJ, Fairey RN, Klingemann HG, Nantel SH, O'Reilly S, Shepherd JD, Sutherland HJ, et al. 1994. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood*, 83 (5):1193-1199.
- Reece DE, Nevill TJ, Sayegh A, Spinelli JJ, Brockington DA, Barnett MJ, Klingemann HG, Connors JM, Nantel SH, Shepherd JD, Sutherland HJ, Voss NJ, Fairey RN, O'Reilly SE, Phillips GL. 1999. Regimen-related toxicity and non-relapse mortality with high-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU) and etoposide (VP16-213) (CBV) and CBV plus cisplatin (CBVP) followed by autologous stem cell transplantation in patients with Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant*, 23 (11):1131-1138.
- Roentgen WC. 1895. Ueber eine neue Art von Strahlen. *Sitzungs-Berichte der Physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg*, 1895 (9):132 - 141.
- Rubio C, Hill ME, Milan S, O'Brien ME, Cunningham D. 1997. Idiopathic pneumonia syndrome after high-dose chemotherapy for relapsed Hodgkin's disease. *Br J Cancer*, 75 (7):1044-1048.
- Salles G, Shipp MA, Coiffier B. 1994. Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas. *Semin Hematol*, 31 (1):46-69.
- Schenkein DP, Roitman D, Miller KB, Morelli J, Stadtmauer E, Pecora AL, Cassileth P, Fernandez H, Cooper BW, Kutteh L, Lazarus HM. 1997. A phase II multicenter trial of high-dose sequential chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation as initial therapy for patients with high-risk non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 3 (4):210-216.
- Schiffman K, Buckner CD, Maziarz R, Maloney DG, Appelbaum FR, Press O, Gooley T, Holmberg L, Lilleby K, Clift R, Zuckerman N, Klarnet J, Weaver C, Chauncey T,

- Bensinger WI. 1997. High-dose busulfan, melphalan, and thiotepa followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma or relapsed Hodgkin's disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 3 (5):261-266.
- Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuynck HM, Link H, Zander A, Barge A. 1996. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*, 347 (8998):353-357.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Muller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V. 2002. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 359 (9323):2065-2071.
- Seiden MV, Elias A, Ayash L, Hunt M, Eder JP, Schnipper LE, Frei E, 3rd, Antman KH. 1992. Pulmonary toxicity associated with high dose chemotherapy in the treatment of solid tumors with autologous marrow transplant: an analysis of four chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant*, 10 (1):57-63.
- Selker RG, Jacobs SA, Moore PB, Wald M, Fisher ER, Cohen M, Bellot P. 1980. 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)-induced pulmonary fibrosis. *Neurosurgery*, 7 (6):560-565.
- Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, Dummer R, Duvic M, Hoppe RT, Pimpinelli N, Rosen ST, Vermeer MH, Whittaker S, Willemze R. 2008. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 112 (5):1600-1609.
- Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, McGrath KM, Morstyn G, Fox RM. 1992. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet*, 339 (8794):640-644.
- Shim BY, Lee MA, Byun JH, Roh SY, Song CW, Park JN, Lee JW, Min WS, Hong YS, Kim CC. 2004. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for poor risk and recurrent non-Hodgkin's lymphoma: a single-center experience of 50 patients. *Korean J Intern Med*, 19 (2):114-120.

- Skipper HE. 1971. Kinetic behavior versus response to chemotherapy. *Natl Cancer Inst Monogr*, 34:2-14.
- Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD. 1988. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet*, 1 (8596):1194-1198.
- Soussain C, Merle-Beral H, Reux I, Sutton L, Fardeau C, Gerber S, Ben Othman T, Binet JL, Lehoang P, Leblond V. 1996. A single-center study of 11 patients with intraocular lymphoma treated with conventional chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in 5 cases. *Leuk Lymphoma*, 23 (3-4):339-345.
- Stahl W, Eisenbrand G. 1991. Comparative study on the influence of two 2-chloroethylnitrosoureas with different carbamoylating potential towards glutathione and glutathione-related enzymes in different organs of the rat. *Free Radic Res Commun*, 14 (4):271-278.
- Stiff PJ, Dahlberg S, Forman SJ, McCall AR, Horning SJ, Nademanee AP, Blume KG, LeBlanc M, Fisher RI. 1998. Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: value of augmented preparative regimens--a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 16 (1):48-55.
- Sureda A. 2008. Chapter 30: HSCT for Hodgkin's lymphoma in adults. . *The EBMT Handbook 5th Edition Haematopoietic Stem Cell Transplantation*:454 - 463.
- Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, Cunningham D, Marcus R, Della Volpe A, Linch DC, Schmitz N, Goldstone AH. 1999. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lymphoma Working Party. J Clin Oncol*, 17 (10):3101-3109.
- Swinnen LJ. 2000. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. *Ann Oncol*, 11 Suppl 1:45-48.
- Symmers D. 1927. Follicular lymphadenopathy with splenomegaly. A newly recognized disease of the lymphatic system. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 3:816-820.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. 1993. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The International Non-*



- Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*, 329 (14):987-994.
- To LB, Shepperd KM, Haylock DN, Dyson PG, Charles P, Thorp DL, Dale BM, Dart GW, Roberts MM, Sage RE, et al. 1990. Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood. *Exp Hematol*, 18 (5):442-447.
- Ullmann JE, Hyman GA, Crandall C, Naujoks H, Gellhorn A. 1957. Triethylenethiophosphoramide (thio-tepa) in the treatment of neoplastic disease. *Cancer*, 10 (5):902-911.
- Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, Romaguera J, Rubenstein E, Cabanillas F. 1994. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol*, 12 (6):1169-1176.
- Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, Jagannath S, Hagemester FB, Redman JR, Swan F, et al. 1988. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*, 71 (1):117-122.
- Virchow R. 1845. Weisses Blut, Neue Notizen aus dem Gebiet der Natur- und Heilkunde. *Flörp's Neue Notizen*, 36:151.
- Virchow R. 1865. Dreissig Vorlesungen gehalten während des Wintersemesters (1862-1863) an der Universität zu Berlin. Vol 2 Hirschwald, Berlin.
- Vose JM, Sharp G, Chan WC, Nichols C, Loh K, Inwards D, Rifkin R, Bierman PJ, Lynch JC, Weisenburger DD, Kessinger A, Armitage JO. 2002. Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *J Clin Oncol*, 20 (9):2344-2352.
- Waheed F, Kancherla R, Seiter K, Liu D, Qureshi Z, Hoang A, Ahmed T. 2004. High dose chemotherapy with thiotepa, mitoxantrone and carboplatin (TMJ) followed by autologous stem cell support in 100 consecutive lymphoma patients in a single centre: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*, 45 (11):2253-2259.
- Wang EH, Chen YA, Corringham S, Bashey A, Holman P, Ball ED, Carrier E. 2004. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 34 (7):581-587.

- Weaver CH, Appelbaum FR, Petersen FB, Clift R, Singer J, Press O, Bensinger W, Bianco J, Martin P, Anasetti C, et al. 1993. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation in patients with lymphoid malignancies who have received dose-limiting radiation therapy. *J Clin Oncol*, 11 (7):1329-1335.
- Weaver CH, Schwartzberg L, Zhen B, Mangum M, Leff R, Tauer K, Rosenberg A, Pendergrass K, Kaywin P, Hainsworth J, Greco FA, West WH, Buckner CD. 1997. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell infusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma: results of outpatient treatment in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant*, 20 (9):753-760.
- Weisenburger DD. 1994. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol*, 5 Suppl 1:19-24.
- Wheeler C, Antin JH, Churchill WH, Come SE, Smith BR, Bubley GJ, Rosenthal DS, Rappaport JM, Ault KA, Schnipper LE, et al. 1990. Cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding study. *J Clin Oncol*, 8 (4):648-656.
- Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ, Folz RJ. 1998. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 157 (2):565-573.
- Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, LeMaistre CF, Brown RA, Frei-Lahr D, Stranjord S, Giannone L, Coccia P, Weick JL, et al. 1990. High-dose N,N',N"-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa) with autologous bone marrow transplantation: phase I studies. *Semin Oncol*, 17 (1 Suppl 3):2-6.
- Wright JC, Golomb FM, Gumpert SL. 1958. Summary of results with triethylene thiophosphoramidate. *Ann N Y Acad Sci*, 68 (3):937-966.
- Wu TC, Mann RB, Charache P, Hayward SD, Staal S, Lambe BC, Ambinder RF. 1990. Detection of EBV gene expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Int J Cancer*, 46 (5):801-804.
- Zauchar R, Gooley T, Holmberg L, Gopal AK, Press O, Maloney D, Bensinger W. 2008. High-dose chemotherapy with BEAM or Busulphan/Melphalan and Thiotepa followed by hematopoietic cell transplantation in malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 49 (10):1899-1906.

- Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Morton LM, Zhang B, Zou K, Flynn S, Tallini G, Owens PH, Zheng T. 2004. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control*, 15 (4):419-428.
- Zulian GB, Selby P, Milan S, Nandi A, Gore M, Forgeson G, Perren TJ, McElwain TJ. 1989. High dose melphalan, BCNU and etoposide with autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease. *Br J Cancer*, 59 (4):631-635.

## 9. ANHANG

### 9.1. Lebenslauf

1973	geboren am 12.11.1973 in Issum
1980 – 1984	Gemeinschaftsgrundschule in Issum
1984 – 1993	Friedrich-Spee-Gymnasium in Geldern
1993	Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife
1993 – 1994	15-monatiger Zivildienst
1994	Aufnahme des Medizinstudiums an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald
1997	Fortführung des Medizinstudiums an der Freien-Universität in Berlin
2001	Teilapprobation als Arzt
2001 – 2003	AiP im Kreiskrankenhaus in Belzig (Innere Abteilung)
2003	Vollapprobation als Arzt
Seit 2003	Assistenzarzt in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Klinik für Innere Medizin II der Friedrich-Schiller-Universität in Jena
2008	Bestehen der Facharztprüfung für das Gebiet der gesamten Inneren Medizin

Jena, den 31.01.2011

Frank Pester

## **9.2. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD. Dr. med. H. Sayer und Frau A. Klink,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 31.01.2011

Frank Pester

### 9.3. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn PD Dr. med. H. Sayer, der mir als Doktorvater und Betreuer das hier behandelte Thema zur Verfügung gestellt und mich durchgehend motivierend unterstützt und gefördert hat. Ebenfalls sehr viel zu verdanken habe ich Frau Anne Klink, die durch ihre Dokumentationen und Erfahrung im Bereich der Blutstammzelltransplantation eine selbstlose Unterstützung für mich und diese Arbeit dargestellt hat.

Ein weiterer Dank gebührt den Schwestern und Pflegern der Station 520 (KMT der Klinik für Innere Medizin II der Friedrich-Schiller-Universität Jena) ohne deren vorbildliche Dokumentation eine retrospektive Auswertung dieser Art und Qualität nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren möchte ich mich bei Schwester Claudia bedanken, die mir die etwa 200 kg Akten aus dem Archiv besorgt hat (und das für nur eine Tüte Gummibärchen).

Herrn Prof. Dr. med. Schlattmann (Institut für medizinische Statistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena) möchte ich meinen Dank für seine geduldige, freundliche und motivierende Art aussprechen, mit der er mich über die Wertigkeit, Relevanz und Machbarkeit meiner statistischen Ausarbeitungen aufgeklärt und mich vor grundlegenden Fehlern bewahrt hat.

Ein besonderer und abschließender Dank gilt meiner Familie und meiner Frau, die den Zeitaufwand für diese Arbeit nicht nur tolerierten, sondern erst ermöglicht haben.